FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1969 N° 77

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Alain HOUCHARD
Né le 25 mai 1940 à CONDE-en-BARROIS (Meuse)
Ancien Externe des Hôpitaux de Strasbourg

Evolution et Pronostic de la Maladie de Hodgkin

A propos de 187 cas traités au Centre Paul Strauss

Président : Monsieur R. WAITZ, Professeur

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
MANTZ Jean Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Orthopédie et Traumatologie
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie

MM.

LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean Marc	Pédiatrie Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MEHL Jacques	Médecine Légale
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHWINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

A G R E G E S

MM.

CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANCK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM.

BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis

MM. KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D' UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON MAX
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean

MM. ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A MA MERE

En reconnaissance pour ses sacrifices constants.
Que ce travail lui soit un gage de toute ma gratitude.

A MA FEMME

Qui partage avec moi toutes les joies et toutes les peines de mon métier.

A MES ENFANTS

Avec toute mon affection.

A MA MARRAINE

En témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MES BEAUX - PARENTS

Je leur exprime toute mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE.

A TOUS CEUX QUI M'HONORENT DE LEUR AMITIE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. WAITZ

Professeur d'Hématologie à la Faculté de médecine de STRASBOURG

Médecin-Chef de la clinique des maladies du sang

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine et de Dessication du plasma de STRASBOURG

Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Il a bien voulu accepter de se pencher sur ce travail et nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Y. LE GAL

Professeur d'Anatomie Pathologique

Directeur de l'Institut d'Anatomie Pathologique

Il a bien voulu, lui et ses collaborateurs, revoir les diagnostics histologiques des malades que nous avons étudiés et nous donner accès aux documents de l'Institut d'Anatomie Pathologique.

Monsieur le Professeur agrégé J. KUNTZMANN

Directeur du Centre Paul Strauss

Nous le remerçions de nous avoir accueilli avec bienveillance et de nous avoir permis de travailler à ses côtés au Centre Paul STRAUSS.

Monsieur le Professeur agrégé D. KUHLMANN

Sous-Directeur du Centre Paul Strauss

Il nous a fait un grand honneur en acceptant de nous juger.

Au Docteur T. KLEIN

Il nous a suggéré le sujet de ce travail et nous a guidé au cours de sa réalisation. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

Au Docteur P. ROUSSELOT

Qui a bien voulu contribuer à la réalisation de ce travail.

Aux Médecins du Centre Paul Strauss

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

En hommage respectueux.

INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin (ou lymphogranulomatose maligne) est une entité anatomo clinique bien définie. Elle entre dans le cadre des hémopathies malignes et plus précisément dans celui des lympho-réticulopathies malignes.

C'est une affection autonome, d'étiologie inconnue, caractérisée par une hyperplasie maligne du système réticulo-endothélial et histiocytaire.Par conséquent, cette maladie peut prendre naissance dans n'importe quel organe ou tissu , étant donné que le tissu réticulo-endothélial et histiocytaire ne se trouve pas lui-même confiné aux systèmes lymphoïde et hématopoïétique.Ceci explique le polymorphisme clinique de cette maladie.

La nosologie de cette affection est encore approximative et provisoire : elle occupe une position intermédiaire entre les affections inflammatoires chroniques et les affections malignes des ganglions lymphatiques.Dans sa classification des affections néoplasiques des cellules sanguines et hématopoïétiques, G. MATHE la classe parmi les hématosarcomes non leucémiques où elle occupe d'ailleurs une place particulière. Avec le mycosis fungoïde elle entre dans le cadre des granulomes néoplasiques qui se distinguent des hématosarcomes non leudémiques purs tels que réticulo-sarcome, lymphosarcome, myélome, macroglobulinémie de WALDENSTROM (réf.I06)

Il faut noter que cette affection n'a été décrite que chez l'homme et dans de rares cas chez certains chiens.Tous les autres vertébrés étudiés ne semblent jamais atteints de la maladie de

Hodgkin.

Durant la première moitié de ce siècle , la maladie de Hodgkin était considérée comme étant toujours mortelle, quelque soient les efforts thérapeutiques, et l'on admettait que les lésions hodgkiniennes, surtout les adénopathies, pouvaient être améliorées par des doses modérées de radiations. On pratiquait donc une radiothérapie confortable, sans risques, mais aussi sans effet curatif.

Depuis les premiers travaux de V. PETERS en 1950, ces notions ont été totalement bouleversées, et l'on considère actuellement que, bien qu'étant une maladie dite de système, la maladie de Hodgkin n'est pas d'emblée généralisée mais s'étend de proche en proche du moins au début de son évolution ainsi que l'ont montré notamment les travaux de KAPLAN.

Après la publication des travaux de EASSON et au cours des réunions scientifiques de 1965 à PARIS et à NEW-YORK, consacrées à la maladie de Hodgkin, il s'est dégagé l'impression générale que l'affection pouvait être curable, que la radiothérapie en restait le traitement de choix, et que le scepticisme traditionnel devait être nuancé, voir abandonné.

L'intérêt actuel de cette affection réside donc dans cette notion de curabilité : on peut en effet affirmer avec ULTMANN que " les nouvelles méthodes thérapeutiques permettent de prolonger la survie de beaucoup de malades et d'en guérir certains " . (réf. 151)

BUT DE NOTRE TRAVAIL

A propos de 187 malades atteints de maladie de Hodgkin et traités au Centre Paul Strauss entre 1950 et 1965, nous nous proposons d'analyser la valeur pronostique de différentes données étiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives. Nous tenons toutefois à signaler d'emblée que nous ne ferons pas une étude statistique exhaustive ; mais que nous nous contenterons de confronter nos données entre elles afin de préciser celles qui semblent avoir la meilleure valeur pronostique.

I. RAPPEL HISTORIQUE

Dans un article publié à Londres en 1832 et intitulé "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" Thomas Hodgkin donnait le premier compte rendu de maladies des ganglions lymphatiques, bien qu'il soit probable que de tels cas aient déjà été observés par MORGAGNI avant 1761. Dans cet article Hodgkin écrivait " Aussi loin que l'on puisse se rendre compte selon les observations ou selon ce que l'on peut déduire de l'histoire des cas, cette hypertrophie des glandes apparait comme étant une affection primitive de ces corps plutôt que le résultat d'une irritation provoquée jusqu'à elles à partir d'une surface ulcérée ou autre tissu enflammé par l'intermédiaire de leurs vaisseaux afférents ". Hodgkin décrivait ainsi 7 cas d'une affection primitive des ganglions qu'il distinguait des maladies telles que tuberculose, cancer, et syphilis.

Dans le Musée du Guy's Hospital de Londres où travaillait Hodgkin , on peut encore trouver trace de 3 de ces cas initiaux dont 2 présentent effectivement les aspects microscopiques qui sont actuellement généralement reconnus comme étant caractéristiques de l'affection qui a été dénommée Maladie de Hodgkin par Samuel Wilks en 1865. Le troisième spécimen est vraisemblablement un lymphosarcome, bien que la mauvaise conservation des tissus rende l'interprétation très incertaine.

Jean BERNARD distingue 3 périodes dans l'historique de la maladie de Hodgkin (qui se confond avec celle des autres lymphoréticulopathies malignes) (réf 4)

1) Période analytique de I830 à I900

Après la description initialede Hodgkin précédemment citée, c'est TROUSSEAU qui, en I866, décrit l'adénie qui est encore plus sûrement notre actuelle Maladie de Hodgkin. Ensuite, les premières études hématologiques sont publiées, notamment celles de VIRCHOW, qui distingue parmi les syndromes polyganglionnaires les leucémies des cachexies sans leucémies. C'est COHNHEIM qui devait créer le terme malheureux de "pseudo-leucémie ".

En I897-98, ce sont PALTAUF et son élève STERNBERG qui décrivent les lésions histologiques : travaux complétés en I902 par Dorothy Reed qui décrit les cellules géantes. Enfin, BENDA en I904 proposera le terme de " lymphogranulomatose maligne ".

2) Période de synthèse de I900 à I945

A côté des leucémies, 3 affections sont nettement isolées, dont la maladie de Hodgkin, entité définie autant par son allure clinique originale que par ses lésions anatomiques caractéristiques.

Cette période est aussi celle des premières théories étiopathogéniques. En effet, la maladie de Hodgkin fut longtemps considérée comme une forme particulière de tuberculose, puis BUNTING et YATES isolèrent en I913 " CORYNEBACTERIUM HODGKINII " et en I939 PARSONS et POSTON suspectèrent BRUCELLA. Après les travaux expérimentaux de GORDON en I939, la théorie virale connut une certaine vogue.

3) Période d'étude critique après I945

Elle débute en I947 avec la première classification histologique de JACKSON et PARKER. Durant cette période on est tenté de

considérer la Maladie de Hodgkin comme une maladie infectieuse : en effet les signes généraux (surtout la fièvre) et les localisations initiales latéro-cervicales ou abdominales permettent de parler de porte d'entrée pharyngée ou digestive (ENNUYER ,I96I) . Mais la théorie tumorale semble actuellement prévaloir. En effet, les caractéristiques cytologiques (mitoses atypiques dans les cellules de STERNBERG) histologiques (destruction de l'architecture ganglionnaire, extension à tousles tissus lymphatiques avec infiltration d'autres organes) enfin, cliniques (observations de formes manifestement tumorales que sont les Hodgkin-sarcomes), sont en faveur d'une affection maligne.

Depuis une quinzaine d'années cependant (depuis les travaux de DUBIN et les premières observations d'anergie tuberculeuse) la théorie selon laquelle l'affection est due à une modification de l'état immunologique semble ouvrir de nouvelles perspectives.

Cette période est également celle du développement des techniques d'investigation surtout radiologique (lymphographie) permettant une appréciation plus précise de l'étendue des lésions et portant une thérapeutique mieux adaptée.

II. NOTIONS RECENTES

Dans ce chapitre, nous nous proposons de rappeler quelques notions récentes concernant l'évolution, la classification, le pronostic et les résultats éloignés, enfin le traitement actuel de la Maladie de Hodgkin.

Nous ne décrirons pas l'aspect clinique de cette affection, désormais bien connue, et nous dirons seulement qu'elle demeure la plus fréquente des macropolyadénopathies et que son polymorphisme clinique est très grand. Il est bien entendu que, de nos jours, il n'est plus imaginable d'attendre la coïncidence des quatre grands signes cardinaux de la maladie de Hodgkin (adénopathies, splénomégalie, fièvre et prurit) pour en porter le diagnostic. Le but à atteindre est, en effet, celui d'un diagnostic précoce à un stade localisé de la maladie, permettant de confier le plus tôt possible le malade à l'hématologiste et au radiothérapeute.

A. EVOLUTION

L'évolution naturelle de la maladie est l'extension progressive à partir du foyer initial, puis l'essaimage dans les divers viscères. Cette évolution se fait par poussées successives, séparées par des périodes d'apparente guérison. S. LAMOTTE-BARILLON distingue deux grandes formes évolutives (réf. 84) : les formes "dociles " très sensibles à la thérapeutique et capables de longues rémissions et les formes

"indociles" qui sont rebelles à la thérapeutique, ou ne sont que très partiellement et très passagèrement sensibles. Nous verrons que la durée de la première rémission induite par le traitement sépare ces deux formes et possède une très grande valeur pronostique.

Les formes dociles sont en général des formes ganglionnaires pures, le plus souvent à début localisé au territoire cervical ou axillaire. En effet, les débuts inguinaux et abdominaux sont toujours beaucoup plus graves. Elles ne s'accompagnent en général d'aucun signe d'évolutivité : pas de signes généraux, pas d'anomalies biologiques. C'est dans ces formes que l'on peut observer l'extension des lésions de proche en proche en accord avec la voie de progression lymphatique.

Les formes indociles, quant à elles, présentent lescaractères essentiels suivants :

1. la gravité des désordres généraux et biologiques,
2. la fréquence des adénopathies profondes,
3. la fréquence des atteintes viscérales.

Bien entendu , cette distinction entre les deux formes est schématique, et , plus que de 2 formes différentes, il s'agit de deux modalités évolutives dont l'une peut d'ailleurs succéder à l'autre : une poussée évolutive de la maladie correspondant au passage à la 2ème forme.

B. CLASSIFICATIONS.

1) Clinique

Le premier essai de classification de la

Maladie de Hodgkin est dû à REED, qui, dès I902, classe ses malades en deux formes ou stades : I. Adénomégalie et II cachexie progressive. En I920, LONGCOPE et collab. définissent 7 formes différentes parmi lesquelles on note une forme localisée, une forme généralisée et une forme médiastinale.Quant à CRAVER , il distingue en I948 3 formes : localisée, régionale, généralisée.

En I950, V. PETERS donne davantage de précisions en définissant 3 stades I, II, et III et introduit pour la première fois la notion de présence et d'absence de signes généraux, créant ainsi une subdivision de son stade II.

Enfin, la classification moderne repose sur celle que KAPLAN préconisait dès I962, il distingue :

- un stade 0 : aucune localisation décelable (après exérèse chirurgicale)

- un stade I : affection localisée à un seul groupe ganglionnaire et aux structures voisines.

- un stade II : atteinte de plus d'une région ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique.

avec sous-groupe A/ Pas de S.G.
B/ Avec S.G.

- un stade III : envahissement ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique, avec mêmes sous groupes.

- un stade IV : caractérisé par l'atteinte d'un des organes suivants : moelle osseuse, os, poumon, peau, tube digestif, rein , système nerveux.

Sont considérés comme signes généraux :

I. Une fièvre inexpliquée.
2. Des sueurs nocturnes.

3. Un prurit généralisé.
4. Un amaigrissement supérieur à IO % du poids corporel.

Après le symposium de PARIS en I965, la classification adoptée est celle que nous avons retenue pour notre travail et que nous reproduisons plus loin. Enfin dans un article récent (réf. 6I) on fait état d'une classification en 6 stades dont un stade O correspondant à celui de KAPLAN et un stade V correspondant à une forme viscérale isolée. L'étude de nos dossiers nous montrera toute l'importance de ce dernier stade.

L'introduction récente de la lymphographie a révélé la fréquence des atteintes ganglionnaires rétro-péritonéales.

C'est ainsi que LEE (réf. 87) estime que cet examen est essentiel dans les stades II A dont 90 % présentent des localisations rétro-péritonéales, cet examen révèle donc un nombre beaucoup plus important de stades III (35 à 50 % de tous les cas selon KAPLAN).

Le tableau suivant dû à SCHWARTZ (I964) montre l'importance de cet examen sur la distribution par stades :

STADES	% AVANT LYMPHO.	% APRES LYMPHO.
I	I6	IO
II	40	I9,5
III	44	70

2) Histologique

La classification histologique la plus ancienne et la plus universellement acceptée est celle de JACKSON et PARKER (I947) en I. Para-granulome. II. Granulome. III. Hodgkin-sarcome. Elle a l'avantage d'avoir une bonne valeur pronostique en ce qui concerne le paragranulome et le sarcome,mais le groupe du granulome (le plus important) est trop disparate.

Ceci a incité LUKES et collab. (réf.96) a réexaminer cette classification à propos de 377 cas dans le but d'introduire différents facteurs permettant une association plus étroite des données cliniques, anatomiques et pathologiques dont

1. la localisation de l'affection,
2. l'image lymphocytaire ,
3. l'extension et la distribution de la sclérose,
4. l'évaluation quantitative des cellules atypiques tumorales.

Ils distinguent ainsi 5 formes histologiques :

1. la forme lymphocytaire et/ou histiocytaire,
   a) diffuse
   b) nodulaire
2. la forme nodulaire sclérosante,
3. la forme mixte,
4. la forme fibreuse diffuse,
5. la forme réticulaire

CORRESPONDANCE ENTRE CES DEUX CLASSIFICATIONS

JACKSON et PARKER (I947)	LUKES (I962)
PARAGRANULOME	I. F. lymphocytaire et/ou hist. diffuse (prédominance lymphocytaire.)
	II. F. lymphocytaire et/ou hist. nodulaire (prédominance histio.)
GRANULOME	III. F. mixte
	IV sclérose nodulaire
	V fibrose diffuse
SARCOME	VI. F. réticulaire

On constate que le granulome hodgkinien est ainsi démembré et la valeur pronostique de cette classification s'en trouve améliorée.

Cependant lors du symposium de RYE en I965 (réf.94) le comité de nomenclature a proposé la classification histologique suivante, basée sur la relation de proportionnalité inverse entre la richesse en lymphocytes et la prolifération maligne et surtout les cellules de Sternberg caractéristiques :

1. Forme à prédominance lymphocytaire : qui inclut le paragranulome de Jackson et PARKER et les formes I et II de LUKES.

2. Forme à sclérose nodulaire : c'est la forme IV de LUKES.

3. Forme cellulaire mixte : qui correspond à la forme III de LUKES.

4. Forme à déplétion lymphocytaire ! qui inclut les formes V et VI de LUKES et le Hodgkin sarcome de JACKSON et PARKER.

Nous avons adopté cette dernière classification et nous verrons qu'elle a une très grande valeur pronostique.

C. PRONOSTIC ET RESULTATS ELOIGNES

Le pronostic d'une affection telle que la maladie de Hodgkin est toujours difficile à porter, cependant nous avons vu que l'attitude pessimiste qui consistait à considérer l'affection comme inéluctablement mortelle devait être abandonnée.

Ceci surtout depuis que EASSON et RUSSEL de MANCHESTER ont, en I963, publié un article intitulé " The cure of Hodgkin's Disease " (réf.38). Après le symposium de New-York en septembre I965 organisé par l'American Cancer Society, l'opinion médicale a admis que la maladie de Hodgkin était une affection potentiellement curable et que la radiothérapie en restait un traitement de choix.

Les arguments classiques selon lesquels la maladie de Hodgkin était incurable et devait être traitée de façon palliative ont été refutés un à un par KAPLAN (réf. 68) . Ces arguments étaient les suivants :

1. "Les récidives dans le volume irradié sont la règle et elles deviennent réfractaires à un nouveau traitement " : en fait KAPLAN montre que les récidives vraies c'est-à-dire celles survenant dans le territoire irradié sont dues à une irradiation à des doses trop faibles et que le pourcentage de ces récidives diminue considérablement avec l'augmentation des doses délivrées. Il distingue par ailleurs les récidives marginales survenant en bordure du territoire irradié et les

extensions de la maladie à des territoires éloignés.

2. " La maladie de Hodgkin s'étend d'une manière tout à fait imprévisible et les localisations à distance du foyer initial sont fréquentes " : ROSENBERG et KAPLAN ont fait une étude complète de I00 cas de Maladie de Hodgkin avant tout traitement (réf. I35) Parmi les I00 cas, 90 ne présentaient que des localisations lymphatiques et parmi ces 90 cas 82 avaient des localisations sur les aires contiguës ; enfin sur 26 cas ayant présenté une récidive après radiothérapie 22 (soit 85 %) ont récidivé au niveau des aires lymphatiques contiguës. On peut donc affirmer avec KAPLAN que l'extension de la maladie , au début du moins, se fait de proche en proche, d'aire ganglionnaire à aire ganglionnaire contiguë. Bien sûr, cette règle a de nombreuses exceptions, mais elle a le mérite de définir une attitude thérapeutique pratique et efficace.

3. " La maladie de Hodgkin est systématiquement disséminée d'emblée " : en fait la radiothérapie intensive des formes loco-régionales arévélé un très fort pourcentage de survivants à 5 ans, dont beaucoup survivent à I0, I5 ans et même plus et cela le plus souvent sans présenter aucune récidive. Cela est absolument incompatible avec l'hypothèse d'une affection généralisée d'emblée. D'ailleurs, beaucoup de ces malades sont décédés d'autres affections et ne présentaient plus, lors du contrôle anatomique, aucune localisation de leur maladie de Hodgkin. On peut affirmer que ces malades étaient effectivement guéris selon la définition même du mot guérison dans les affections malignes donnée par Marion RUSSEL : " nous pouvons parler de guérison lorsque environ une dizaine d'années après le traitement, il reste un groupe de survivants indemnes de la maladie et dont la mortalité, due à des causes variables, est semblable à celle d'une population de sujets normaux, de même sexe et de même âge"(réf. 36).

4. " Ces exemples de guérison apparente sont des erreurs de diagnostic, soit qu'il ne s'agissait pas de maladie de Hodgkin, soit

qu'il s'agissait d'une forme bénigne (paragranulome) " ; lors du symposium de PARIS cette importante objection a été levée (réf 97) ; en effet un groupe de 3 pathologistes de nationalité différente (LUKES-GOMPEL-NEZELOF) a étudié les coupes histologiques de I94 malades vivant plus de I0 ans avec les résultats suivants :

- diagnostic confirmé I5I
- diagnostic équivoque 27
- Hodgkin écarté I0
- observations éliminées 6

soit seulement 6% de faux diagnostics. Par ailleurs parmi les I5I maladies de Hodgkin confirmées il n'y avait que II paragranulomes soit une fréquence plus faible que parmi les cas non traités.Il n'est donc pas logique de considérer les survies longues comme des erreurs de diagnostic.

5. " Même les exemples de survie de Maladie de Hodgkin vraie après radiothérapie intensive sont en fait une sélection de formes bénignes". Nous avons vu que cela n'était pas le cas sinon la proportion de paragranulomes devrait être beaucoup plus élevée dans l'exemple précédent.

En conclusion, KAPLAN montre que les malades traités par radiothérapie intensive qui survivent 5 ans sans récidive ont 95 % de chances d'être définitivement guéris selon la définition même du mot guérison précédemment rapportée.

RESULTATS ELOIGNES OBTENUS PAR LES DIFFERENTS AUTEURS

Lors des symposium de PARIS et de NEW-YORK, les auteurs ont présenté leurs résultats obtenus dans le traitement de la maladie de Hodgkin. La comparaison de ces résultats est évidemment difficile étant donné les différentes méthodes employées pour évaluer

les résultats. Par ailleurs, les méthodes de classification en stades cliniques et les modalités thérapeutiques diffèrent selon les auteurs.

EASSON et RUSSEL ont suivi I276 cas de maladies de Hodgkin de I934 à I959 inclus, au Christie Hospital de Manchester, retenant I064 cas pour leur étude statistique (réf. 37)

Leur méthode de classification repose sur la modalité thérapeutique employée, celle-ci étant fonction de l'extension de l'affection.Lorsque l'affection est localisée à un groupe lymphatique il est possible d'entreprendre une radiothérapie à visée radicale : le cas est considéré comme " précoce " : il s'agit d'une forme localisée. Par contre, lorsque la maladie est d'emblée étendue ou qu'il existe des signes généraux, le traitement n'a été donné qu'à titre palliatif, il s'agit d'une forme généralisée.

Parmi leurs I064 cas, 375 étaient des formes " précoces " et 689 des formes généralisées.Voici les taux de survie (corrigés pour chaque tranche d'âge) obtenus :

1. Dans les formes ganglionnaires généralisées :

à I5 ans	I2,6 %
à I0 ans	II,3 % à I3,4 %
à 5 ans	I8,4 % à I9,6 %

On voit que les résultats sont décevants mais que le pronostic n'est pas désespéré car un nombre significatif de malades survivent même jusqu'à I5 ans.

2. Dans les formes localisées :

à I5 ans	38,9 %
à I0 ans	43,2 % à 44,I %
à 5 ans	53,5 % à 56,5 %

Ces résultats sont nettement plus favorables.Par ailleurs, en comparant les résultats obtenus dans ces dernières formes chez l'homme et la femme, EASSON montre qu'à gravité égale le pronostic est meilleur chez la femme que chez l'homme.

PETERS a suivi, quant à elle, 3I9 malades atteints de maladie de Hodgkin de I928 à I954 inclus (réf. 20) . Les malades ont été tous traités dans son service de radiothérapie à TORONTO. Le recul allant de I0 à 30 ans (pour 2I malades) il est intéressant de noter les résultats globaux obtenus : voicile pourcentage de survivants :

à I0 ans	26 %
à I5 ans	20 %
à 20 ans	I8 %
à 25 ans	II %
à 30 ans	4 sur 2I malades survivent.

Les malades traités à Manchester et à Toronto l'ont été à une époque où une attitude pessimiste était encore de rigueur quant au pronostic éloigné de cette affection, aussi est-il interessant de comparer les résultats lointains globaux obtenus dans ces deux centres pendant la même période : le tableau suivant montre les taux de survie à 5, I0 et I5 ans (réf. I22)

	NOMBRE DE CAS	% à 5 ans	% à I0 ans	NBRE CAS av. I949	% à I5 ans
MANCHESTER (I934-54)	686	30	22	3I9	2I
TORONTO (I928-54)	3I9	40	26	2I5	20
2 CENTRES	I005	33	23	534	20,4

On constate que le pourcentage de survivants à I5 ans est sensiblement le même dans les deux centres.Par contre à 5 et IO ans les pourcentages sont légèrement supérieurs à Toronto (+ IO % à 5 ans et 4 % à IO ans) et V. PETERS pense que cela est dû au fait que, dans son service, a été pratiquée l'irradiation prophylactique des territoires lymphatiques adjacents.

Mais V.PETERS a encore montré que le stade clinique était de loin le facteur pronostic le plus important.Voici les résultats lointains obtenus dans la même série de malades en fonction du stade (réf. I20) :

STADES	5 ANS	IO ANS	I5 ANS
I	7I %	50 %	40 %
II A	88 %	66 %	50 %
II B	22 %	IO %	3 %
III	I4 %	5 %	4 %

Ce tableau montre un résultat assez inattendu à savoir que le stade II A (c'est-à-dire sans signes généraux) a un taux de survie meilleur quelle que soit la durée du recul. L'auteur propose deux explications ; d'abord et principalement parce que l'on peut affirmer dans le stade II A que la propagation de l'affection s'est faite par voie lymphatique et ainsi proposer un plan de traitement précis, alors que dans le stade I il est difficile de prévoir le mode de dissémination de l'affection, surtout quand seulement I ou 2 ganglions sont envahis. La deuxième explication concerne l'évolution des concep-

tions au cours des dernières années : depuis I949 la répartition des cas en stade I et II a été inversée passant du rapport de 2 à I à celui de I à 2 et ceci du fait d'un examen plus approfondi des malades. En fait, conclut V. PETERS " il semble y avoir peu d'avantages à séparer les stades I et II A quant au pronostic lointain ".

Par contre le tableau précédent montre une remarquable différence des taux de survie entre le stade II A et le stade II B, c'est-à-dire que la relation entre la survie à long terme et la classification clinique n'est pas complète si l'on ne tient pas compte des signes généraux. L'absence des signes généraux justifie un excellent pronostic tandis que leur existence est une condamnation pour la majorité des malades.

Enfin V. PETERS attache une grande importance aux malades survivant plus de I0 ans : c'est ainsi que parmi 3I9 de ses malades suivis plus de I0 ans, 82 survécurent I0 ans et plus dont 5I sans signe d'évolution. I0 autres sont toujours vivants et en bonne santé apparente mais ont eu de nombreuses récidives et leur maladie a évolué progressivement. I0 sont morts de maladie de Hodgkin plus de I0 ans après le début de l'affection et I3 sont morts d'une autre affection.

Le tableau suivant résume l'influence des principaux facteurs en rapport avec la survie à I0 ans.

	RAPPORT	TAUX DE SURVIE
Total des survivants (319)	I/4	26 %
Total des survivants sans récidive (319)	I/5	20 %
Stades " précoces" I et II A (121)	I/2	57 %
Stades "tardifs" II B et III (198)	I/4	7 %
Total des sujets de plus de 40 ans (170)	I/3	36 %
Stades précoces de moins de 40 ans (76)	2/3	68 %
Stades précoces chez les femmes de moins de 40 ans (32)	3/4	78 %

Ce qui entraîne les conclusions suivantes :

- le stade clinique est le facteur pronostique le plus important
- l'âge et le sexe sont moins importants, cependant les malades de moins de 40 ans ont un pronostic trois fois meilleur que ceux âgés de plus de 40 ans, et le taux de survie des femmes est de 10% supérieur à celui des hommes quel que soit le stade de la maladie.

En conclusion . V. PETERS affirme que l'on peut considérer comme potentiellement curable un malade atteint de maladie de Hodgkin localisée sans signes généraux.

A propos de I88 cas traités par radiothérapie, depuis I948, KAPLAN a montré l'influence d'une radiothérapie à visée curative sur les taux de survie (réf.7I). C'est ainsi que la survie globale à 5 ans sur I88 cas de tous stades cliniques est de 48,8 %. Elle est même de 59 % si l'on ne considère que les I29 cas n'ayant reçu aucun traitement préalable à leur venue dans le service. L'analyse des cas considérés comme stades I et II fait apparaître une nette distinction entre les cas traités palliativement (environ 30 % de survivants à 5 ans) et ceux traités radicalement (environ 80 % de survivants à 5 ans) que ce soit avec le rayonnement conventionnel (200 KV) ou avec les hautes énergies. De même il y a une nette différence entre les résultats obtenus dans les formes généralisées (stades III et IV) par la radiothérapie à 200 KV et ceux obtenus par les hautes énergies. Et KAPLAN de conclure que " la supériorité de la radiothérapie plus vigoureuse, rendue possible par l'accélérateur linéaire, est manifeste ".

A. ENNUYER , P. BATAINI, et J. FRANIATTE font état d'un travail portant sur I00 cas de maladie de Hodgkin traités de I945 à I960. La survie a été de 43 % à 5 ans et de 27 % à I0 ans (réf. 39) . Cependant l'emploi de doses tumorales plus élevées (2 500 à 3 500 KV) l'irradiation systématique des territoires ganglionnaires voisins apparemment non envahis et l'adjonction de la chimiothérapie ont permis d'améliorer les résultats à partir de I950. C'est ainsi que selon les diverses périodes de traitement, les survies à 5 ans ont été de :

- I926 - 37 ..... 9/30
- I938 - 43 ..... 8/30
- I944 - 49 ..... 9/30
- I950 - 53 ..... II/3I
- I954 - 59 ..... I7/34

En ce qui concerne les taux de survie en fonction des stades, ceux-ci atteignent 47 % à 5 ans et 29 % à IO ans pour l'ensemble des stades I et II. Mais parmi les 8 malades présentant des stades III et IV aucun ne survit à 5 ans.

Pour J. PAPILLON et collaborateurs, la frontière de IO ans paraît essentielle, car après une émission complète de IO années ils n'ont jamais observé de malades présentant une récidive à la IIème ou I2ème année (réf. II6). Parmi 99 observations ayant un recul supérieur à IO ans et répondant à la période I935-54, I9 survivent plus de IO ans (soit I9%). Mais PAPILLON dissocie ces I9 malades en deux sous-groupes :

• Le premier composé de 7 malades ayant récidivé avant IO ans et parmi lesquels trois sont décédés entre la IIème et la I3ème année, les quatre autres étant toujours en vie.

• Le second groupe est composé de I2 malades ayant atteint IO ans sans récidive et qui survivent tous cliniquement indemnes de tous signes d'évolution hodgkinienne et menant une existence normale. Comme l'a souligné EASSON, ces malades semblent avoir, à âge égal des conditions de survie en tout point comparables à celles de la population en général. L'étude comparative de ces I2 cas permet de retrouver un certain nombre de points communs :

- du point de vue âge, tous ces malades avaient de 20 à 3I ans (sauf deux cas : I7 et 45 ans)

- du point de vue sexe, la répartition montre 9 femmes pour 3 hommes

- du point de vue stade , toutes les observations appartenaient aux stades I et II de la classification de V. PETERS (3 stades I, 6 stades II A et 3 stades II B)

- du point de vue traitement, à l'exception de deux patients qui ont subi une chimiothérapie à la caryolysine, tous les autres ont eu une irradiation à doses en général élevées (2 500 à 5 000 rads). Seul

un foyer médiastinal n'a eu que I 500 rads.

En conclusion J. PAPILLON confirme les notions classiques à savoir :

I) que la "maladie de Hodgkin est plus grave chez l'enfant et chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune ",

2) que "le taux de survie sans rechute à IO ans serait 3 fois plus élevé chez la femme que chez l'homme",

3) que les stades localisés et la radiothérapie à doses élevées sont des facteurs de bon pronostic.

Parmi les autres résultats , citons ceux obtenus par :

J. GARY - BOBO , au centre régional anti-cancéreux de MONTPELLIER, a étudié la survie à 5 ans de II8 cas de Maladie de Hodgkin dont le diagnostic histologique était certain et ayant un recul de IO ans. (réf. 44)

C'est ainsi que 32 cas (soit 26,8%) ont une survie de plus de 5 ans.Parmi ces survivants à 5 ans, I6 (soit 50 %) sont décédés d'évolution de leur affection, 4 sont décédés d'infections intercurrentes, 4 sont perdus de vue et 8 sont vivants au-delà de IO ans.

J.N. GODLEE a étudié l'évolution de 96 malades traités uniquement par radiothérapie palliative (2 500 r) entre I946 et I954 (réf. 48) ; la survie à IO ans par stades cliniques est la suivante :

STADE	NOMBRE DE CAS	SURVIE A IO ANS
I	I5	5
II A	24	6
II B	27	0
III	30	0
TOTAL	96	II

Mauro PIEMONTE :sur I20 malades traités à l'Institut O. Alberti de Brescia seulement I0 malades survivent I0 ans ou plus soit 8,3% (réf. I25)

Il s'agit dans ces derniers cas de résultats beaucoup moins favorables que ceux de EASSON, V. PETERS ou KAPLAN. Il en est de même d'autres statistiques portant sur un petit nombre de cas, ainsi celles de :

Halina GLINSKA (réf 47) : 4I cas traités de I95I à I954 dont 9 formes localisées et 32 formes généralisées.

Survie à 5 ans	22 %
Survie à I0 ans	I7 %

D.A. KARNOFSKY et MILLER (réf. 78): 22 cas de stades I , II A et II B. Survie à 5 ans, 3I,8 % .

Voici à titre indicatif un tableau résumant les taux de survie à 5 et IO ans obtenus par différents auteurs après radiothérapie.

AUTEURS	ANNEES	NOMBRE DE CAS	STADES	SURVIVANTS à 5 ans	SURVIVANTS à IO ans
TUBIANA	I922-48	46	I-II	I9	2
TUBIANA	I949-54	50	I-II	33	I5
CRAVER	I949-55	5I4	—	38,I %	9,9
NICE et STANSTROM	I954	224	—	25	
JELIFFE et THOMPSON	I955	227	I-II-III	29	
EASSON et RUSSEL	I934-5I	309	Général	II,02 %	
RUSSEL	I934-5I	I37	local.	45,2 %	
KUENTZ	I955	I70	—	I5 %	
SHIMKIN et COLLABORATEURS	I955	254	I-II-III	26,5 %	7,6 %
HEALY	I955	2I6		37	
GELLHORN	I957	22	I	36,8 %	
PIEMONTE	I958			I5,0 %	
PETERS	I960	285	I-II-III	36,I %	22,8 %
KAPLAN	I965	42	—	3I,0 %	
KAPLAN	I965	I9	—	79,0 %	
HEILMEYER	I948-66	340	—	48,0 %	28,7 %
JELIFFE	I966	298	I-II-III	30,0 %	20,0 %
LUKES	I966	377	—	40,0 %	22,0 %
HANCOK	I967	45	—	44,8 %	

On peut donc dire que les meilleures statistiques montrent une survie globale moyenne de :

- 35 à 40 % à 5 ans
  20 % à I0 ans

D. TRAITEMENT ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

Après avoir connu un certain abandon vers les années I950 dû à plusieurs raisons, dont l'attitude pessimiste alors de rigueur et l'essor de la chimiothérapie avec ses premiers résultats souvent spectaculaires, la radiothérapie connait un renouveau d'intérêt depuis les symposium de PARIS et de RYE en I965. Ceci sous l'influence de 3 facteurs :

I) Les résultats à long terme de la chimiothérapie isolée sont médiocres ou nuls.

2) Les radiations de haute énergie (télécobalt, accélérateur linéaire et bétatron), le perfectionnement des techniques de radiothérapie et une meilleure dosimétrie permettent maintenant l'irradiation dans les meilleures conditions (meilleurs rendements en profondeur, moindres réactions cutanées et générales)

3) Surtout l'analyse statistique des résultats lointains a montré que, dans certains centres, il est permis de parler de curabilité de la maladie de Hodgkin.

Radiothérapie actuelle :

La radiothérapie de la maladie de Hodgkin telle qu'elle est pratiquée de nos jours, c'est-à-dire à doses élevées sur des territoires étendus, a déjà été préconisée en I925 par Gilbert de Genève et, en I932 par CHEVALIER et Jean BERNARD. Elle bénéficie actuellement :

I) Du secours inestimable d'une classification clinique admise presque partout,

2) Des progrès enregistrés en radiothérapie,

3) De l'évolution technique avec l'avènement des radiations de haute énergie dans leur application à l'irradiation de grandes surfaces d'entrée.

C'est ainsi que l'introduction du cobalt (I942) a bouleversé les modalités d'application et de distribution de la dose puisque :

- le revêtement cutané n'est plus un facteur limitant
- le volume irradié est beaucoup mieux délimité grâce à la diffusion réduite
- la dose intégrale est plus faible
- le rendement en profondeur est accru
- l'absorption est homogène selon les tissus traversés
- la dosimétrie est plus rigoureuse

Outre ce progrès technique , la radiothérapie bénéficie des progrès de notre connaissance anatomique de la maladie de Hodgkin, de sa topographie et de son mode d'extension. Nous avons déjà vu que KAPLAN et ROSENBERG ont montré que l'extension se faisait de proche en proche, du groupe ganglionnaire envahi au groupe ganglionnaire immédiatement contigu. Aussi se justifie l'irradiation précoce dite "prophylactique " des territoires ganglionnaires sains, ou apparemment sains, voisins du territoire manifestement envahi. Largement employée par V. PETERS à Toronto, systématiquement étudiée par KAPLAN, cette méthode représente un des progrès les plus remarquables de la thérapeutique de la maladie de Hodgkin.

TECHNIQUE DES IRRADIATIONS

1) Problème des doses à délivrer

Avant I954, la plupart des malades ont été irradiés à des doses faibles (de l'ordre de 2 000 r) par des rayons X de 200-250 KV. Seuls EASSON et V. PETERS employaient des doses plus fortes et leurs bons résultats s'expliquent en partie par la rigueur de leur radiothérapie.

Après les travaux de KAPLAN, montrant la très nette diminution de la fréquence des récidives vraies avec les doses fortes, tous les auteurs s'accordent pour recommander une dose de 4 000 rads délivrée en 4 à 6 semaines.

2) Problème des volumes à irradier et indications thérapeutiques.

Il est évident qu'on ne peut irradier à des doses élevées que des volumes relativement limités de tissus ne contenant pas d'organes particulièrement sensibles à l'irradiation. La radiothérapie radicale ne peut donc être proposée qu'aux formes loco-régionales (stades I et II) elle est discutée dans les formes généralisées (stades III) et ne peut servir que d'appoint dans les formes disséminées (stades IV)

Actuellement les irradiations par grands champs représentent le traitement de choix dans les formes loco-régionales. Le but est de délivrer 4 000 rads en 6 semaines sur les territoires atteints et 3 000 rads en 6 semaines sur les territoires apparemment sains du même côté du diaphragme. Les irradiations se font d'un seul tenant par un grand champ antérieur et son homologue postérieur.

- champ en mantelet pour les localisations sus-diaphragmatiques
- champ en Y renversé pour les localisations sous-diaphragmatiques.

En ce qui concerne la radiothérapie radicale des formes généralisées, KAPLAN a montré que les résultats (50 % de survivants à 5 ans) d'une radiothérapie segmentaire à fortes doses valaient ceux de la chimiothérapie. Par ailleurs, la tolérance générale et hématologique de ces traitements est relativement bonne. En pratique il s'agit de délivrer 3 500 rads à 4 000 rads aux territoires envahis situés de part et d'autre du diaphragme, aux territoires adjacents et éventuellement intermédiaires. Ce qui revient à traiter les 2 régions cervicales et sus-claviculaires, les 2 aisselles, le médiastin, les chaînes lombo-aortiques, iliaques, inguinales et souvent la rate, c'est-à-dire à irradier toute la moelle osseuse contenue dans le rachis et le sternum.

L'association de la radiothérapie à la chimiothérapie fait actuellement l'objet de nombreux essais pour étudier les modalités d'association des deux méthodes (réf. I49)

En résumé, pour TUBIANA et collaborateurs (réf. I48), le protocole de traitement de la maladie de Hodgkin est actuellement le suivant

- Dans les formes loco-régionales : radiothérapie initiale à doses élevées avec irradiation systématique des aires ganglionnaires voisines.

- Dans les formes généralisées et disséminées , le traitement débute par une chimiothérapie intensive et il est complété par une radiothérapie énergique, susceptible d'entraîner des rémissions apparemment complètes, même en cas d'échec de la chimiothérapie.

Mais ce mode de traitement des formes généralisées est discuté par de nombreux auteurs.

III. NOTRE MATERIEL

SELECTION DES CAS RETENUS

Du I.I.I950 au 3I.I2.I965, soit pendant une période de I6 ans, 28I malades ont été traités au CENTRE PAUL STRAUSS pour maladie de Hodgkin. De ces 28I cas, nous n'avons retenu pour notre étude que I9I cas. Sur les 90 cas éliminés, la plupart n'étaient pas valablement confirmés par un examen histologique, les dossiers des autres étaient incomplets ou inexploitables.

Parmi les I9I cas retenus, seules III coupes histologiques ont pu être retrouvées, elles ont été revues par les soins du Docteur ROUSSELOT de l'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE. Finalement parmi ces III cas, 4 ont encore été éliminés car il s'agissait en fait de sarcomes réticulaires et non de maladies de Hodgkin.

I87 cas ont donc finalement été retenus pour notre étude.

I07 cas ont pu être revus au point de vue histologique, 97 d'entre eux ont pu être classés en diverses catégories, I0 sont restés inclassables.

80 cas n'ont pas été revus, seul le compte rendu du pathologiste a été retrouvé et retenu.

CRITERES DES DONNEES EXPLOITEES.

L'étude des 187 dossiers nous a permis de retenir un certain nombre de données exploitables, que l'on retrouve dans la plupart des dossiers dont certains sont anciens et incomplets.

Les données sont les suivantes :

1. L'Age du malade au début de la maladie
2. Le sexe du malade
3. La forme histologique
4. Le délai avant le traitement
5. L'existence ou l'absence de signes généraux
6. L'état hématologique
7. Le stade de diffusion avant le Ier traitement et certaines localisations particulières
8. La nature du Ier traitement institué
9. La durée de la Ière rémission
10. La survie du malade

Pour la définition de ces différentes données nous avons retenu les critères suivants :

AGE :

L'âge est l'âge du malade au moment de l'apparition du premier symptôme. Les âges extrêmes sont de 4 et de 78 ans. Nous avons choisi arbitraitement des tranches d'âge de 20 ans, c'est-à-dire :

$\leqslant$ 19 ans = 34 cas soit 18,2 % des malades
20 - 39 ans = 95 cas soit 51 % des malades
40 - 59 ans = 38 cas soit 20 % des malades
$\geqslant$ 60 ans = 20 cas soit 10,8 % des malades

SEXE

La répartition est la suivante :

III malades de sexe masculin, soit 59,5 % des cas
76 malades de sexe féminin, soit 40,5 % des cas

HISTOLOGIE

Les coupes histologiques revues ont été classées selon deux classifications ,

1) celle de JACKSON et PARKER
2) celle définie par le comité de nomenclature du symposium de RYE

A. CLASSIFICATION DE JACKSON ET PARKER EN TROIS TYPES HISTOLOGIQUES

1 - Granulome
2 - Paragranulome
3 - Sarcome

à laquelle nous avons ajouté la Forme nodulaire sclérosante de LUKES

Caractéristiques histologiques de ces 4 types :

1) Le granulome hodgkinien :

sa structure est celle de la maladie de Hodgkin dite habituelle

- l'architecture du ganglion est détruite et remplacée par
- une prolifération cellulaire polymorphe comportant
  . des cellules de Sternberg (indispensables au diagnostic) : cellules monstrueuses, à noyau

polylobé ou multiple à gros nucléole

• une composante inflammatoire faite de lymphocytes, de plasmocytes, de granulocytes neutrophiles et parfois éosinophiles, d'histiocytes morphologiquement normaux disséminés ou en amas.

- un certain degré de sclérose.

En fait le diagnostic de granulome hodgkinien selon PARKER et JACKSON est fait surtout après élimination des deux autres formes.

2) Le paragranulome hodgkinien :

est caractérisé par

- un bouleversement architectural plus ou moins accentué respectant la capsule ganglionnaire

- une prolifération essentiellement lymphocytaire, faite de lymphocytes normaux associésà des histiocytes parfois épithélioïdes, à des rares plasmocytes, mais pas de polynucléaires

- enfin les cellules de Sternberg sont rares mais typiques.

En somme l'aspect est celui d'un ganglion inflammatoire banal, aussi doit-on rechercher très minutieusement les rares cellules de Sternberg qui, seules, permettent de poser le diagnostic de paragranulome hodgkinien.

3) Le sarcome hodgkinien dont l'aspect est inverse, il est caractérisé par

- une prolifération essentiellement réticulaire au sein de laquelle on trouve de nombreuses cellules de Sternberg beaucoup moins caractéristiques cependant

- une composante inflammatoire rare ou absente.

Ici aussi, nous sommes proches d'une frontière mal définie, celle de la réticulose histiomonocytaire de CAZAL.

4) La forme à sclérose nodulaire a été décrite en I963 par LUKES.

Dans la classification initiale de JACKSON et PARKER elle fait partie du groupe des granulomes. Nous avons préféré en faire une série particulière.

Cette forme se caractérise morphologiquement par une importante sclérose collagène qui encercle les nodules hodgkiniens. Par ailleurs, cette architecture nodulaire s'accompagne d'une composition cellulaire assez particulière : les cellules de Sternberg sont rares, elles ont un noyau plus bourgeonnant et il existe de grands éléments réticulaires à cytoplasme clair, bien limité, qui leur donnent l'impression d'être situés dans une lacune.

Sur l'ensemble de nos I87 cas , nous avons :

80 histologies non revues, soit 43 %
IO histologies inclassables
97 histologies classées qui se répartissent ainsi :

69 granulomes	soit	7I %
II paragranulomes	soit	II,4 %
7 sarcomes	soit	7,2 %
IO formes nodulaires sclérosantes	soit	IO,4 %

B. CLASSIFICATION DU COMITE DE NOMENCLATURE

Les constatations faites par LUKES et collaborateurs les ont amené à adopter une classification en 4 groupes :

1) groupe I dit " à prédominance lymphocytaire " caractérisé par

une tumeur en majorité lymphocytaire avec cependant une prolifération histiocytaire pouvant représenter l'élément prédominant dans la moitié des cas.Selon l'architecture , on distingue une forme nodulaire faite de multiples nodules volumineux et plus ou moins confluents et une forme diffuse bouleversant plus ou moins l'architecture ganglionnaire mais respectant en général la capsule.

Ce groupe inclut le paragranulome de JACKSON et PARKER et regroupe les formes lymphocytaires et histiocytaires diffuses et nodulaires de LUKES et BUTLER.

2) groupe II : est fait de la forme "scléreuse nodulaire " de LUKES précédemment décrite.

3) groupe III ou "cellulaire mixte " constitue l'intermédiaire entre la prédominance et la déplétion lymphocytaire , il est constitué par une importante variété d'éléments cellulaires (éosinophiles, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, histiocytes et cellules de Sternberg) et par une fibrose désordonnée, peu importante et sans formation de collagène biréfringent.

4) groupe IV appelé " à déplétion lymphocytaire " : représente une forme grave caractérisée par la pauvreté en lymphocytes et la richesse en cellules histiocytaires malignes en particulier en cellules de Sternberg.

Il est constitué d'une variété fibreuse diffuse et d'une variété réticulaire.Il inclut la fibrose diffuse et le type réticulaire de LUKES et BUTLER et le sarcome de JACKSON et PARKER.

Les 97 histologies classées se répartissent ainsi :

I7 groupes I soit I7,5 %
I9 groupes II soit I9,5 %
32 groupes III soit 33
29 groupes IV soit 30 %

DELAI AVANT TRAITEMENT

Il s'agit du délai entre l'apparition du premier symptôme et le début du premier traitement.

Nous avons observé des délais :

⩽ 2 mois = 65 cas soit 35 % des cas
> 2 mois et ⩽ 6 mois = 68 cas soit 36 % des cas
> 6 mois et ⩽ I an = 30 cas soit I6 % des cas
> I an = 24 cas soit I3 % des cas

SIGNES GENERAUX

Ont été considérés comme signes généraux :

1) Fièvre, c'est-à-dire un état fébrile supérieur à 38 ° pendant une semaine au moins
2) Prurit généralisé non expliqué par une autre affection
3) Amaigrissement considérable qui aurait justifié à lui seul la consultation.

Sur I87 cas nous en avons 33 dont on n'a pas pu apprécier les signes généraux, il reste donc I54 cas dont :

89 présentaient des signes généraux soit 58 %

65 ne présentaient pas de signes généraux soit 42 %

ETAT HEMATOLOGIQUE

Sur les I87 dossiers seuls I23 nous permettaient de retrouver une image sanguine avant le traitement.

Sur ces I23 cas nous avons :

58 cas avec sang normal, soit 47 %

65 cas avec sang anormal, soit 53 %

Parmi les sangs anormaux nous avons trouvé :

1) Leucocytose supérieure à I0 000 dans 36 cas soit 55 %

2) Anémie inférieure ou égale à 3 Millions dans 38 cas soit 58 %

3) A signaler 7 cas de leucopénie inférieure à 3 000 non expliquée par une thérapeutique antérieure.

STADE.

Nous avons choisi la classification proposée par le Symposium de PARIS (février I965) baséesur l'extension clinique des lésions avant tout traitement. Bien entendu, étant donné l'ancienneté des dossiers, nous nous sommes basés uniquement sur l'appréciation clinique et éventuellement radiologique (pour les localisations médiastinales) des lésions. C'estainsi que nous ne pouvons faire état que de 2 cas ayant eu une lymphographie à titre de bilan, et ces deux cas dataient de I965 ce qui ne nous permet absolument pas d'en tenir compte pour notre classification.

Par ailleurs, et pour les mêmes raisons, nous n'avons pas tenu compte de l'existence des signes généraux dans notre classification.

Voici donc la classification adoptée :

Stade I = Formes localisées qui se divisent en

- st. I_1 : une seule région lymphatique envahie
- st. I_2 : envahissement de deux régions lymphatiques contiguës , du même côté du diaphragme.

Stade II = Formes régionales :

- deux régions lymphatiques non contiguës, situées du même côté du diaphragme
  ou
- plusieurs régions lymphatiques situées du même côté du diaphragme

Stade III= Formes généralisées :

Envahissement des territoires lymphatiques situés de part et d'autre du diaphragme (la rate étant considérée comme un territoire lymphatique).

Stade IV = Formes disséminées :

Atteinte viscérale (foie, poumon, os, etc) que celle-ci soit ou non associée à une atteinte lymphatique.

Dans notre étude, la répartition des stades est la suivante :

29 st. I_1	soit I6 %	(27 % de F. loc.	)
2I st. I_2	soit II %		
69 st. II	soit 37 %	de F. rég.	
27 st. III	soit I4 %	de F. géné.	
4I st. IV	soit 22 %	de F. diss.	

En conclusion, nous trouvons une nette prédominance de st. I et II (64 %) par rapport aux st. III et IV (36 %). Ceci est dû au fait que notre classification repose sur une appréciation clinique : il est évident, comme l'ont montré la plupart des auteurs, que beaucoup de nos stades régionaux et même localisés présentaient une extension abdominale, révélée actuellement par la lymphographie. Si bien que bon nombre de nos stades I et II doivent en fait être des stades III.

LE PREMIER TRAITEMENT.

Sur l'ensemble des I87 cas étudiés, seuls 3 malades n'ont eu qu'un traitement symptomatique (transfusion, corticoïdes), tous les autres ont eu un traitement à visée curative ou palliative. Cependant, vu la longue période sur laquelle s'étend notre étude, la diversité des premiers traitements appliqués est très grande, c'est ainsi que nous avons relevé :

- chirurgie seule 3 cas
- chirurgie + Radiothérapie I6 cas
- Radiothérapie à doses $<$ 3 000 r 88 cas
  " à doses $\geqslant$ 3 000 r 25 cas
- Télécobalthérapie 26 cas
- Télécobalthérapie + irradiation des aires ganglionnaires voisines 5 cas
- PO_4Cr IV 3 cas
- Associations et autres traitements I8 cas
- Traitements symptomatiques 3 cas

Dans les " associations et autres traitements " nous avons groupé les malades ayant reçu une chimiothérapie (caryolysine) isolée ou associée à la radiothérapie, ou encore une association de radiothérapie et de PO_4Cr IV.

Il résulte de cette énumération que la grande majorité de nos malades a été traitée par radiothérapie, aussi avons nous regroupé nos modes de traitements en 4 groupes.

1) Chirurgie + RX = I6 cas soit 8,5 %
2) Radiothérapie palliative (< 3 000)
= 88 cas soit 47 %
3) Radiothérapie curative (> 3 000 et cobalt)
= 56 cas soit 30 %
4) Divers
(Chirurgie seule - PO_4Cr IV = 27 cas soit I4,5 %
Autres)

PREMIERE REMISSION

A défaut d'autres renseignements, notamment biologiques, nous nous sommes basés sur les seuls éléments de l'examen clinique pour parler de rémission. Nous avons donc défini une rémission clinique comme étant caractérisée par une reprise de l'EG avec disparition des localisations cliniquement et radiologiquement décelables (seulement persistance de reliquats d'allure fibreuse) se traduisant pour le malade par un retour à une vie normale.

En ce qui concerne la durée de cette première rémission , nous avons choisi arbitrairement les limites suivantes :

Rémission < 6 mois
Rémission entre 6 mois et < 2 ans
Rémission ⩾ 2 ans

Dans notre étude, nous avons pu déterminer la durée de la première rémission dans I76 cas, pour les autres cas la qualité des renseignements fournis par les dossiers ne nous a pas permis d'évaluer ni la durée ni la qualité de cette première rémission.

Au total, nous avons donc pour I76 cas :

32 cas sans rémission	soit I8 %
29 cas avec rémission < 6 mois	soit I6 %
57 cas avec rémission 6 mois < 2 ans	soit 32 %
59 cas avec rémission ⩾ 2 ans	soit 34 %

SURVIE

Toutes les survies de nos malades sont calculées à partir de l'âge du début de la maladie précédemment défini, ceci afin de tenir compte de la diversité desdélais avant traitement.

Par ailleurs, nous avons considéré, à priori, que tous nos malades décédés le sont du fait de leur affection.

Selon la période où les malades ont débuté leur affection, les taux de survie sont les suivants :

1) Période de I950 à I953 inclus (4 ans)

Sur un total de 49 malades, nous avons dénombré :

- I0 survivants à I5 ans soit 20,5 %
- I4 " à I0 ans soit 28,5 %
- I9 " à 5 ans soit 39 %
- 35 " à 2 ans soit 7I,5 %

2) Période de I954 à I958 inclus (5 ans)

Sur un total de 64 malades, nous avons dénombré :

- II survivants à I0 ans soit I7 %
- I8 " à 5 ans soit 28 %
- 45 " à 2 ans soit 70 %

3) Période de I959 à I963 inclus (5 ans)

Sur un total de 56 malades, nous avons dénombré :

- 25 survivants à 5 ans soit 45 %
- 4I " à 2 ans soit 73 %

4) Période de I964 et I965 (2 ans)

Sur un total de I8 malades , I2 survivent à 2 ans , soit 67 % .

Comme nos derniers cas datent de l'année I965 et que nous avons choisi d'arrêter les évolutions au 3I.I2.68, nous n'avons que 3 ans de recul pour l'ensemble de nos cas. Si bien que nous avons calculé les survies corrigées à 2 ans, 5 ans, I0 ans et I5 ans par tranche d'âge (cf tableau) en ne tenant chaque fois compte que des malades qui ont effectivement pu atteindre la survie envisagée compte tenu du début de leur affection.

ANNEE	NOMBRE DE CAS TRAITES	TAUX DE SURVIE (%) CORRIGE POUR CHAQUE TRANCHE D'AGE CONSIDERE			
		2 ans	5 ans	I0 ans	I5 ans
I950 - 53	49	7I,5	39	28,5	20,5
I950 - 58	II3	7I	33	22	
I950 - 63	I69	72	36,5		
I950-65	I87	7I			

IV NOS RESULTATS

Afin d'évaluer la valeur pronostique des différentes données exploitées dans nos dossiers, nous allons exposer dans ce chapitre les résultats obtenus :

1) par la confrontation de ces données entre elles
2) par l'évaluation de la survie en fonction des différentes données
3) par l'étude de quelques cas particuliers.

A. COMPARAISON DES DIFFERENTES DONNEES ENTRE ELLES

A l'aide de quelques figures et de différents tableaux nous allons rapporter les chiffres obtenus, en signalant toutefois que, les pourcentages ayant été calculés à la règle à calcul, ceux-ci ne sont précis qu'à environ I % près.

1) Age et sexe

L'histogramme de la figure n° I montre la répartition de l'ensemble de nos I87 cas par tranches d'âge. Conformément à l'opinion générale, on notera la nette prédominance de l'affection chez l'adulte jeune, en effet la moitié de nos cas a entre 20 et 40 ans (95 cas). L'affection est relativement fréquente chez l'adolescent (27 cas entre I0 et 20 ans) alors que nous avons dans notre série 7 cas de maladie de Hodgkin chez l'enfant (entre 4 et I0 ans). Après 50 ans, l'affection devient plus rare, cependant qu'entre 60 et 70 ans elle présente un deuxième pic (conf. fig. I), ceci en accord avec l'opinion générale. Signalons enfin que 80 % de nos cas (I49 sur

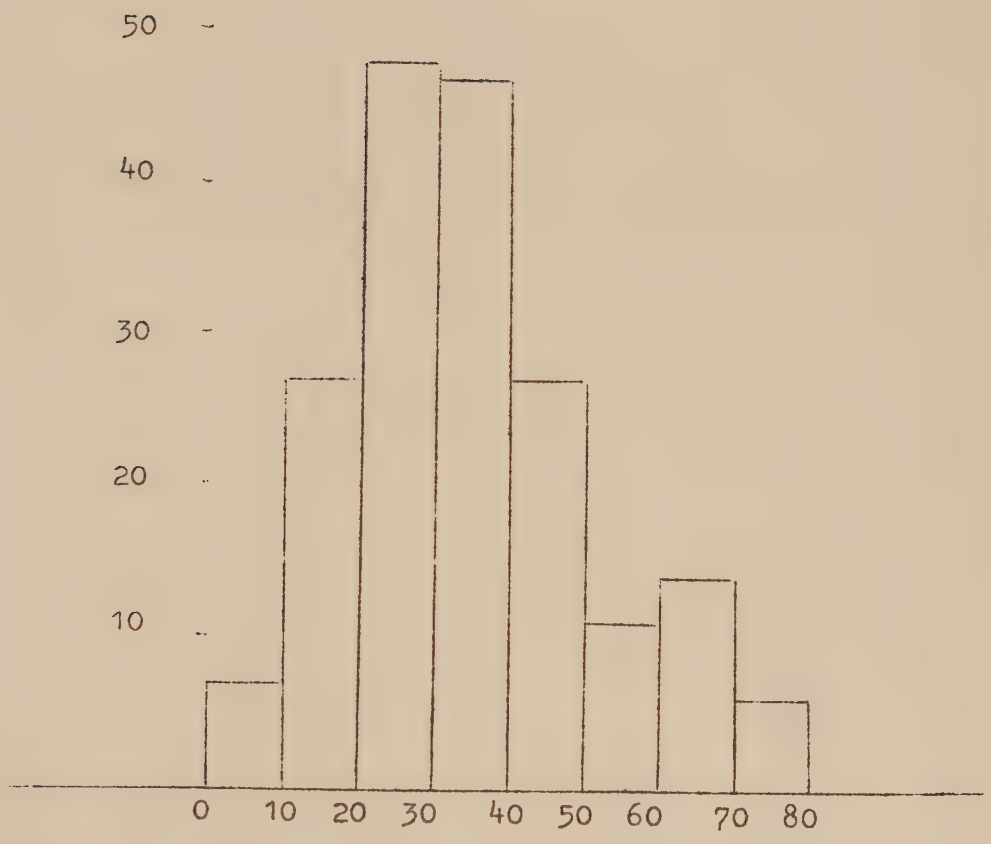

Fig. n° 1

REPARTITION GENERALE DES 187 CAS

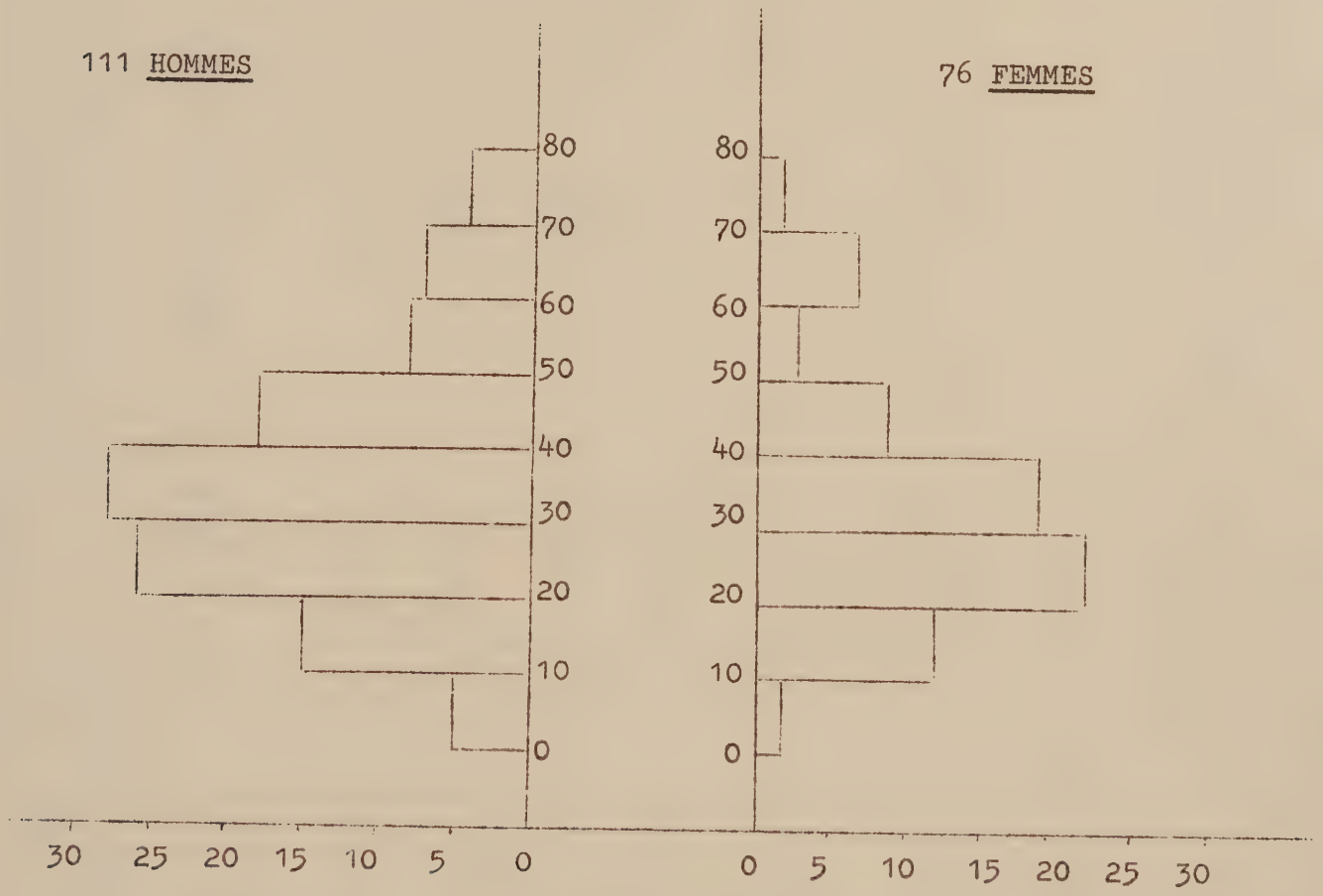

Fig. n° 2 REPARTITION DES CAS PAR SEXE ET PAR AGE

En ce qui concerne la répartition par sexe, nous avons dénombré III hommes et 76 femmes. Cette prédominance masculine (59,5 %) est admise par la plupart des auteurs qui la situent entre 58 et 66 % (réf. I50).

La répartition par tranches d'âge et par sexe s'établit ainsi :

	⩽ I9	20 - 39	40 - 59	⩾ 60
HOMMES	I8 %	49 %	23 %	I0 %
FEMMES	I8 %	54 %	I6 %	I2 %
TOTAL H + F	I8 %	5I %	20 %	II %

Les histogrammes de la figure n° 2 et le tableau ci-dessus montrent que la répartition par tranches d'âge est sensiblement identique dans les deux sexes.

2) Histologie :

Nous avons vu que 97 de nos cas ont été classés suivant leur forme histologique selon la classification ancienne de JACKSON et PARKER et la nouvelle classification de LUKES et collaborateurs. Nous serons amenés à comparer ces deux classifications aux différentes données.

1- Histologie et âge :

a) classification de JACKSON et PARKER

AGE	GRANULOME	PARAGRANULOME	SARCOME	NODUL. SCLER.
⩽ I9	69 %	I9 %	6 %	6 %
20-39	75 %	II %	6 %	9 %
40-59	57 %	I4 %	0 %	28 %
⩾ 60	75 %	0	25 %	0 %

On constate :

- une légère prédominance de paragranulomes avant I9 ans alors qu'on n'en trouve aucun après 60 ans.

- une nette prédominance du Hodgkin-sarcome chez le vieillard (25 % des cas après 60 ans)

c) classification de LUKES et coll.

AGE	GROUPE I	GROUPE II	GROUPE III	GROUPE IV
⩽ I9	43 %	I4 %	43 %	0
20-39	I4,5 %	25 %	27 %	32,5 %
40-59	20 %	I3 %	47 %	20 %
⩾ 60	0 %	0 %	38 %	62 %

On constate :

- une prédominance encore plus marquée du groupe I avant I9 ans et comme précédemment on n'en retrouve aucun après 60 ans.

- une prédominance également plus marquée du groupe IV après 60 ans.

La forme sclérose nodulaire prédomine entre 20 et 40 ans.

2- Histologie et sexe

a) classification de JACKSON et PARKER

SEXE	GRANULOME	PARAGRANULOME	SARCOME	NODULE SCLER.
HOMMES	75 %	I0 %	9 %	6 %
FEMMES	65 %	I2,5 %	5 %	I7,5 %

On constate :

- chez les hommes une répartition sensiblement identique à celle de l'ensemble des cas avec cependant plus de Hodgkin sarcomes et moins de formes à sclérose nodulaire

- chez les femmes par contre, on trouve nettement plus de formes à sclérose nodulaire dont nous verrons l'importance au point de vue pronostic .

b) classifications de LUKES et collaborateurs

SEXE	I	II	III	IV
HOMMES	I7 %	II %	4I %	3I %
FEMMES	I8 %	3I %	23 %	28 %

Comme précédemment,mais de façon encore plus nette,on constate une nette prédominance chez les femmes de la forme nodulaire sclérosante, les autres groupes histologiques étant répartis de façon sensiblement identiques dans les 2 sexes (en ce qui concerne les groupes I et IV).

3 Histologie et délai avant traitement

a) classification de JACKSON et PARKER

DELAI AVANT TRAITEMENT	G	PG	S	NS
⩽ 2 mois	25 %	45 %	57 %	20 %
> 2 mois ⩽ 6 mois	44 %	9 %	29 %	70 %
> 6 mois ⩽ I an	I9 %	I8 %	0	0
> I an	I3 %	27 %	I4 %	I0 %

On constate que :

- les 2/3 des granulomes sont traités avant 6 mois
- plus de la moitié (54 %) des paragranulomes sont traités avant 6 mois alors que plus du quart (27 %) le sont seulement après I an
- plus de la moitié des sarcomes sont traités avant 2 mois et plus de 90 % avant 6 mois
- de même 90 % des formes à sclérose nodulaire sont traités avant 6 mois.

b) classification de LUKES et collaborateurs

DELAI AVANT TRAITEMENT	I	II	III	IV
⩽ 2 mois	35 %	2I %	28 %	45 %
> 2 mois ⩽ 6 mois	I8 %	53 %	34 %	45 %
> 6 mois ⩽ I an	29 %	I6 %	I9 %	3 %
> I an	I8 %	I0 %	I9 %	7 %

On constate là aussi que 90 % des formes à déplétion lymphocytaire (IV) sont traités avant le 6ème mois.

4- Histologie et signes généraux

a) classification de JACKSON et PARKER

	G	PG	S	NS
SG +	56 %	33 %	60 %	44 %
SG -	44 %	66 %	40 %	56 %

On notera que, dans les formes à bon pronostic, on n'observe pas de signes généraux dans 2/3 des cas pour les paragranulomes et dans plus de la moitié des cas pour les formes à sclérose nodulaire. On notera cependant que seulement 60 % des sarcomes s'accompagnent des signes généraux et que pour les granulomes la répartition est sensiblement la même que pour l'ensemble des cas.

b) classification de LUKES et collaborateurs

	I	II	III	IV
SG +	33 %	65 %	50 %	72 %
SG -	66 %	35 %	50 %	28 %

Les constatations sont les mêmes que précédemment en ce qui concerne le groupe I mais on notera que, assez paradoxalement, le groupe II comporte une forte proportion (65 %) de cas avec signes généraux. Quant au groupe IV il présente la plus forte proportion de cas (72 %) avec signes généraux.

5- Histologie et stade clinique

a) classification de JACKSON et PARKER

STADE	G	PG	S	NS
I	26 %	54 %	0	20 %
II	36 %	27 %	43 %	50 %
III	I4 %	I8 %	43 %	I0 %
IV	23 %	0	I4 %	20 %

On constate que :

- parmi les paragranulomes plus de la moitié se présente sous une forme localisée, 8I % sous une forme loco-régionale et aucun sous une forme disséminée.

- parmi les sarcomes la répartition est inverse : aucun ne se présente sous une forme localisée et plus de la moitié (57 %) se présente sous une forme généralisée ou disséminée

- parmi les formes nodulaires sclérosantes, la moitié se présente sous une forme régionale et 70 % sous une forme loco-régionale.

- quant aux granulomes, leur répartition en stades est identique à celle de l'ensemble des cas.

b) classification de LUKES et collaborateurs

STADE	I	II	III	IV
I	47 %	I0 %	28 %	I7 %
II	35 %	75 %	34 %	24 %
III	I8 %	I0 %	I6 %	I7 %
IV	0	5 %	22 %	4I %

Là encore on peut dire que les formes histologiques de bon pronostic correspondent à des formes loco-régionales (82 % des groupes I et 85 % des groupes II) alors que le groupe IV correspond surtout à des formes généralisées (dans 58 % des cas)

6- Histologie et durée de la première rémission

a) classification de JACKSON et PARKER

DUREE DE LA Ière REMISSION	G	PG	S	NS
0	I8 %	0	57 %	0
< 6 mois	I9 %	0	43 %	22 %
⩾ 6 mois < 2 ans	40 %	36 %	0	56 %
⩾ 2 ans	24 %	64 %	0	22 %

On constate que :

- tous les paragranulomes ont bénéficié de rémissions initiales supérieures à 6 mois et dans 64 % des cas celles-ci furent égales ou supérieures à 2 ans.

- inversement aucun sarcome n'a bénéficié de rémission initiale supérieure à 6 mois et 57 % des sarcomes évoluèrent d'un seul tenant.

- quant aux formes à sclérose nodulaire toutes ont présenté des rémissions et celles-ci furent dans la plupart des cas (56 %) de durée moyenne (entre 6 et 24 mois)

b) classification de LUKES et collaborateurs

DUREE DE LA 1ère REMISSION	I	II	III	IV
0	6 %	5 %	25 %	29 %
< 6 mois	6 %	I7 %	I6 %	32 %
⩾ 6 mois < 2 ans	3I %	39 %	34 %	29 %
⩾ 2 ans	56 %	39 %	25 %	I0 %

On constate que :

- 87 % des formes du groupe I ont bénéficié de rémissions supérieures ou égales à 6 mois et plus de la moitié (56 %) de rémissions supérieures ou égales à 2 ans.

Il est à noter cependant qu'un cas n'a pas présenté de rémission.

- inversement parmi les formes du groupe IV près de 30 % ont évolué d'un seul tenant et plus de la moitié (6I %) n'a présenté que des rémissions de moins de 6 mois. A noter cependant que 3 cas ont bénéficié de rémissions supérieures ou égales à 2 ans

- les formes du groupe II quant à elles, ont bénéficié de longues rémissions (⩾ 2 ans) dans près de 40 % des cas

- enfin, les formes du groupe III ont évolué d'un seul tenant dans un quart des cas ; la moitié a bénéficié de rémissions inférieures à 2 ans, et le reste de rémissions supérieures ou égales à 2 ans.

CONCLUSIONS CONCERNANT L'HISTOLOGIE :

La comparaison des 2 classifications histologiques avec les différentes données nous amène à formuler certaines remarques :

En ce qui concerne la classification de JACKSON et PARKER on peut dire que les formes paragranulomes et sarcomes ont une valeur pronostique incontestable. En effet, les paragranulomes se présentent surtout sous une forme loco-régionale sans signes généraux et bénéficient de longues rémissions initiales, tous facteurs de bon pronostic ; les sarcomes par contre se présentent surtout sous une forme généralisée avec signes généraux, évoluant d'un seul tenant ou ne bénéficiant que de rémissions de courte durée, tous facteurs de mauvais pronostic. Nous verrons que l'étude de la survie en fonction de l'histologie confirmera cette notion classique.

Les granulomes de leur côté n'ont guère de valeur pronostique puisque leur répartition en fonction des différentes données est sensiblement identique à celle de l'ensemble des cas.

En ce qui concerna la classification de LUKES et collaborateurs, les remarques sont les mêmes pour les formes à prédominance lymphocytaire et celles à déplétion lymphocytaire, mais on constate que la forme à sclérose nodulaire présente elle aussi toutes les caractéristiques d'un pronostic favorable.

3) Stades

1- stade clinique et âge

La répartition des stades par rapport aux tranches d'âge est la suivante :

AGE	I_1 et I_2	II	III	IV
⩽ I9 ans	33 %	44 %	6 %	I8 %
20 - 39	27 %	38 %	I8 %	I8 %
40 - 59	32 %	39 %	8 %	2I %
⩾ 60	I0 %	I5 %	25 %	50 %

On constate que :

- avant 20 ans il y a une forte majorité de formes loco-régionales (77 % des cas) dont I/3 de formes localisées.

- entre 20 et 40 ans et entre 40 et 60 ans il y a toujours une majorité de formes loco-régionales, celle-ci étant cependant un peu plus élevée entre 40 et 60 ans (7I %) qu'entre 20 et 40 ans (65 %)

- enfin après 60 ans seulement un quart des malades présente une forme loco-régionale alors que la moitié présente une forme disséminée (donc avec atteinte viscérale)

2- Stade clinique et sexe

La répartition est la suivante :

SEXE	$I_1 + I_2$	II	III	IV
HOMMES	31 %	33 %	15 %	20 %
FEMMES	20 %	42 %	13 %	25 %

On constate que la répartition est sensiblement la même dans les deux sexes.

3- Stade clinique et délai avant traitement

DELAI AVANT TRAITEMENT	$I_1 + I_2$	II	III	IV
$\leqslant$ 2 mois	34 %	36 %	33 %	34 %
$>$ 2 mois $\leqslant$ 6 mois	38 %	35 %	33 %	39 %
$>$ 6 mois $\leqslant$ I an	14 %	20 %	15 %	12 %
$>$ I an	14 %	9 %	18 %	15 %

On notera qu'il n'existe aucune différence sensible entre les différents stades : la répartition des délais avant traitement est sensiblement la même pour chaque stade et en accord avec

l'ensemble des cas. On peut dire que les délais avant traitement sont dans l'ensemble

$\leqslant$ 6 mois dans 2 tiers des cas
$>$ 6 mois dans I/3 des cas

4- Stade clinique et signes généraux

La répartition des I54 cas dont nous avons pu apprécier les signes généraux s'établit ainsi :

	$I_1 + I_2$	II	III	IV
SG +	42 %	46 %	78 %	80 %
SG -	58 %	54 %	22 %	20 %

On remarquera que les formes loco-régionales présentent un pourcentage relativement élevé de cas avec des signes généraux (42 et 46 %) , il est justifié de penser que la plupart de ces cas sont mal classés et qu'il s'agissait en fait de stades beaucoup plus avancés présentant vraisemblablement des localisations profondes dont le seul examen clinique n'a pu déceler l'existence. D'ailleurs le pourcentage de 42 à 46 % est analogue à celui avancé par R.BOURDON et col. qui font état de 42 à 45 % de lymphographies pathologiques (envahissement de ganglions rétropéritonéaux) lorsque l'affection touche plus de un groupe ganglionnaire (stade II). Par contre notre pourcentage de cas avec signes généraux parmi les stades I est nettement supérieur (42 %) à celui des lymphographies

pathologiques (20%) signalé dans les formes localisées (Réf. 10).

Parmi les formes généralisées et disséminées le pourcentage des cas avec signes généraux est évidemment beaucoup plus élevé (78 et 80 %).

5- Stade clinique et durée de la première rémission

DUREE 1ERE REMISSION	$I_1 + I_2$	II	III	IV
0	4 %	6 %	36 %	45 %
< 6 mois	4 %	23 %	24 %	16 %
⩾ 6 mois < 2 ans	37 %	37 %	32 %	18 %
⩾ 2 ans	54 %	34 %	8 %	21 %

On constate que :

- parmi les formes localisées seulement 4 % (2 cas sur 48) ont évolué d'un seul tenant alors que plus de la moitié (54 %) a bénéficié d'une première rémission de 2 ans ou plus.

- parmi les formes régionales seulement 6 % (4 cas sur 65) ont évolué d'un seul tenant, mais 23 % n'ont bénéficié que d'une rémission de moins de 6 mois, et le tiers (34 %) d'une rémission de 2 ans ou plus.

- parmi les formes généralisées plus du tiers (36 %) a évolué d'un seul tenant, le quart n'a bénéficié que d'une rémission de

moins de 6 mois, seulement 8 % (2 cas sur 25) d'une rémission de 2 ans ou plus.

- enfin parmi les formes disséminées près de la moitié (45 %) a évolué d'un seul tenant, mais le cinquième des cas (21 %) a bénéficié d'une rémission de plus de 2 ans, soit un pourcentage beaucoup plus élevé que parmi les formes généralisées. Nous verrons dans l'étude des survies à quoi nous pouvons attribuer ce fait.

4) Durée de la première rémission

1- Première rémission et âge

La répartition est la suivante

AGE	0	6 mois	6 mois 2 ans	2 ans
≤ 19	17 %	14 %	31 %	38 %
20 - 39	10 %	21 %	35 %	34 %
40 - 59	16 %	11 %	32 %	40 %
≥ 60	60 %	10 %	20 %	10 %

On peut dire que :

- pour les 3 groupes d'âge de moins de 60 ans le pourcentage des cas sans rémission ou avec rémission de moins de 6 mois est sensiblement le même; c'est ainsi que nous avons :

31 % pour les moins de 20 ans
31 % pour ceux de 20 à 40 ans
27 % pour ceux de 40 à 60 ans

- par contre les cas de moins de 20 ans et ceux de 40 à 60 ans ont un pourcentage légèrement supérieur de longues rémissions ($\geqslant$ 2 ans)

- enfin parmi les malades de 60 ans et plus, 60 % ont évolué d'un seul tenant et seulement 10 % ont bénéficié d'une rémission supérieure ou égale à 2 ans.

2- Première rémission et sexe

SEXE	0	$<$ 6 mois	$\geqslant$ 6 mois $<$ 2 ans	$\geqslant$ 2 ans
HOMMES	20 %	20 %	31 %	30 %
FEMMES	16 %	11 %	34 %	39 %

On constate que parmi les hommes 40 % n'ont bénéficié d'aucune rémission ou d'une rémission de moins de 6 mois (contre 27 % seulement des femmes). Ces dernières ont également bénéficié de plus longues rémissions (39 contre 30 %).

3- Première rémission, sexe et âge

Il nous a paru intéressant de comparer la durée de la première rémission au sexe des malades dans les différentes tranches d'âge, nous obtenons ainsi les tableaux suivants :

Pour les hommes :

AGE	0	< 6 mois	⩾ 6 mois < 2 ans	⩾ 2 ans
⩽ 19	17 %	17 %	28 %	39 %
20 - 39	13 %	27 %	35 %	25 %
40 - 59	19 %	8 %	31 %	42 %
⩾ 60	55 %	18 %	18 %	9 %

Pour les femmes :

AGE	0	< 6 mois	⩾ 6 mois < 2 ans	⩾ 2 ans
⩽ 19	18 %	9 %	36 %	36 %
20 - 39	5 %	13 %	36 %	46 %
40 - 59	9 %	18 %	36 %	36 %
⩾ 60	67 %	0	22 ¼	11 %

On constate que parmi les femmes ce sont celles qui ont entre 20 et 40 ans qui bénéficient le plus de longues rémissions (46 %) alors que parmi les hommes ce sont ceux de 40 à 60 ans (42 %). Chez ces derniers ceux de 20 à 40 ans ne bénéficient de longues rémissions que dans un quart des cas.

4- Première rémission et 1er traitement

Nous avons regroupé nos différentes modalités thérapeutiques en 4 groupes :

1ER TRAITEMENT	0	< 6 mois	⩾ 6 mois < 2 ans	⩾ 2 ans
1) Chir. + RX	7 %	0	27 %	67 %
2) RX palliative	22 %	12 %	39 %	27 %
3) RX curative	8 %	23 %	27 %	42 %
4) autres trait. et associations	35 %	23 %	19 %	23 %

On constate que 67 % des cas traités par chirurgie exérèse suivie de radiothérapie bénéficient de longues rémissions, alors que seulement 42 % des cas traités par radiothérapie curative et 27 % des cas traités par radiothérapie palliative bénéficient de telles rémissions. Mais il est bon de rappeler que les cas traités par chirurgie et radiothérapie étaient nécessairement des formes localisées (stade I) parmi lesquelles le pourcentage de longues rémissions est élevé (54 %). Il est à noter cependant que parmi ces cas il y en a 1 qui n'a bénéficié d'aucune rémission.

Il est également intéressant de noter que parmi les cas traités par radiothérapie curative seuls 8 % n'ont présenté aucune rémission et que 42 % ont bénéficié d'une rémission initiale supérieure ou égale à 2 ans, alors que 22 % des cas traités par radiothérapie palliative ont évolué d'un seul tenant et seulement 27 %

ont bénéficié d'une longue rémission.

Enfin parmi les cas traités par d'autres traitements (ou associations de traitements) 35 % ont évolué d'un seul tenant mais 23 % ont tout de même bénéficié d'une longue rémission.

B. SURVIE EN FONCTION DES DIFFERENTES DONNEES.

Nous avons vu, qu'étant donné le manque de recul pour l'ensemble de nos cas, nous avons été obligés de calculer des taux de survie corrigés par tranches d'âge. En effet sur nos 187 cas, traités de 1950 à 1965 inclus, seuls les cas de 1950 à 1953 inclus ont pu atteindre 15 ans d'évolution (jusqu'en 1968) soit 49 cas (26 % du total de nos cas). De même seuls les cas de 1950 à 1958 inclus ont pu atteindre 10 ans d'évolution, soit 113 cas (60 % du total de nos cas) et seuls les cas de 1950 à 1963 inclus ont pu atteindre 5 ans d'évolution, soit 169 cas (90 % du total de nos cas). Enfin tous les cas (187) ont pu atteindre 2 ans d'évolution.

Après avoir rappelé le pourcentage de survie globale nous allons envisager cette survie en fonction des différentes données exploitées.

1- Survie globale

Pourcentage de survivants à

2 ans	:	71 %
5 ans	:	36,5 %
10 ans	:	22 %
15 ans	:	20,5 %

2- Survie en fonction de l'âge

Les deux tableaux suivants montrent la survie corrigée à 5 et 10 ans en fonction de l'âge de début de la maladie :

Survie à 5 ans

GROUPES D'AGE	NOMBRE DE CAS	SURVIVANTS A 5 ANS	POURCENTAGE
⩽ 19	32	16	50 %
20 - 39	87	32	37 %
40 - 59	34	14	41 %
⩾ 60	16	0	0
TOTAL	169	62	36,5 %

Survie à 10 ans

GROUPES D'AGE	NOMBRE DE CAS	SURVIVANTS A 10 ANS	POURCENTAGE
⩽ 19	19	3	16 %
20 - 39	61	15	25 %
40 - 59	21	7	33 %
⩾ 60	12	0	0
TOTAL	113	25	22 %

On constate que :

- ce sont les malades de 40 à 60 ans qui ont le meilleur taux de survie à long terme

- les malades de moins de 20 ans vont bien jusqu'à 5 ans (puisque la moitié survit à 5 ans), mais leur taux de survie à 10 ans est nettement plus faible

- les malades de 20 à 40 ans ont les mêmes taux de survie que l'ensemble de nos cas

- enfin aucun des malades de 60 ans et plus ne survit à 5 ans.

3- Survie en fonction du sexe

% de survivants à :

SEXE	2 ANS	5 ANS	10 ANS	15 ANS
HOMMES	69,5 %	34,5 %	20 %	13 %
FEMMES	74 %	40 %	35 %	33,3 %
Signification statistique	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Bien que les différences de survie ne soient pas statistiquement significatives on constate que, dans l'ensemble, les femmes ont une survie meilleure que les hommes puisqu'aussi bien le tiers des femmes survit à 15 ans alors que seulement 13 % des hommes survivent à 15 ans (sur les cas ayant pu atteindre 15 ans de survie). Les courbes de survie de la figure n° 3 objectivent cette différence entre les deux sexes.

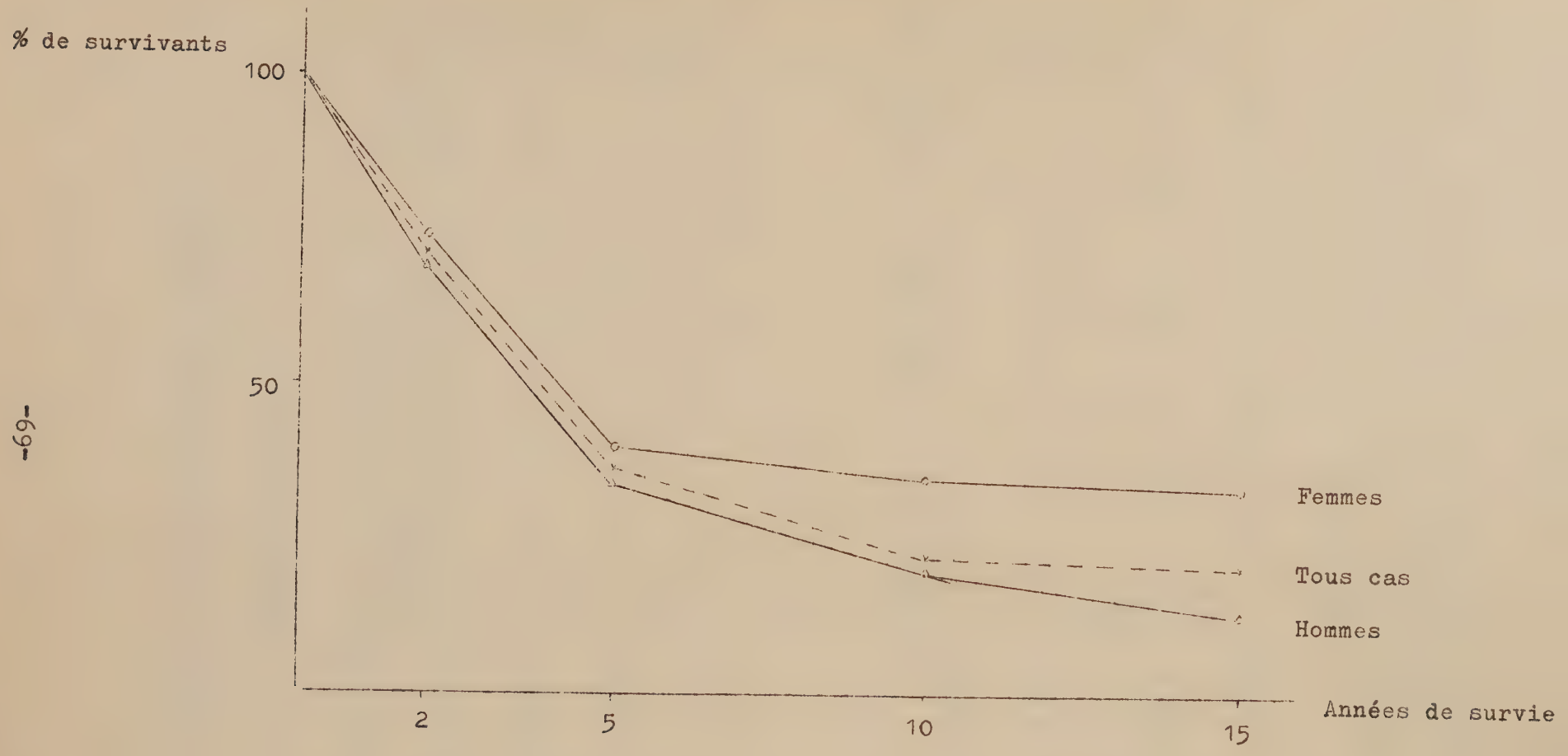

Fig. n° 3 SURVIE EN FONCTION DU SEXE

4- Survie en fonction de l'âge et du sexe

Survie à 5 ans :

AGE	NOMBRE DE CAS PAR SEXE	SURVIVANTS A 5 ANS	POURCENTAGE
⩽ 19	18 H	9	50 %
	14 F	7	50 %
20 - 39	50 H	14	28 %
	38 F	18	47 %
40 - 59	23 H	11	48 %
	11 F	3	27 %

Survie à 10 ans :

AGE	NOMBRE DE CAS PAR SEXE	SURVIVANTS A 10 ANS	POURCENTAGE
⩽ 19	12 H	1	9 %
	7 F	2	28 %
20 - 39	32 H	7	22 %
	29 F	8	28 %
40 - 59	15 H	5	33 %
	6 F	2	33 %

On constate que :

- pour les cas de moins de 20 ans la survie à 5 ans est la même dans les deux sexes puisque la moitié des cas survit. Ce pourcentage de survie relativement élevé chez l'enfant et l'adolescent

est assez surprenant; en effet la plupart des auteurs estime que l'affection est plus grave à cet âge. Or,dans notre série, ce sont les cas de moins de 20 ans qui ont le meilleur taux de survie à 5 ans. Par contre à 10 ans le taux de survie est nettement supérieur chez les femmes, mais le petit nombre de cas (12 hommes et 7 femmes) ne permet pas d'en tirer une conclusion.

- pour les cas entre 20 et 40 ans les taux de survie à 5 et 10 ans sont toujours nettement supérieurs chez les femmes conformément à l'opinion générale affirmant que le pronostic est meilleur chez les jeunes femmes que chez les hommes du même âge.

- enfin pour les cas entre 40 et 60 ans les hommes présentent un meilleur taux de survie à 5 ans, alors qu'à 10 ans les taux de survie sont les mêmes dans les deux sexes, tout en étant supérieurs à ceux de la tranche d'âge précédente.

5- Survie en fonction de l'histologie

a) classification de JACKSON et PARKER

La figure n° 4 montre les courbes de survie des différents types histologiques de cette classification. L'allure de ces courbes démontre aisément l'évolution plus favorable des paragranulomes et des formes nodulaires sclérosantes et celle nettement plus défavorable des Hodgkin-sarcomes. Quant à la courbe de survie des granulomes elle est intermédiaire entre les courbes précédentes.

Il nous a paru intéressant d'évaluer la signification statistique des taux de survie à 5 et à 10 ans entre paragranulomes et granulomes d'une part, entre formes nodulaires sclérosantes et granulomes d'autre part.

C'est ainsi que les différences des taux de survie à 5 et 10 ans entre paragranulomes et granulomes et à 5 ans entre formes nodulaires sclérosantes et granulomes sont statistiquement

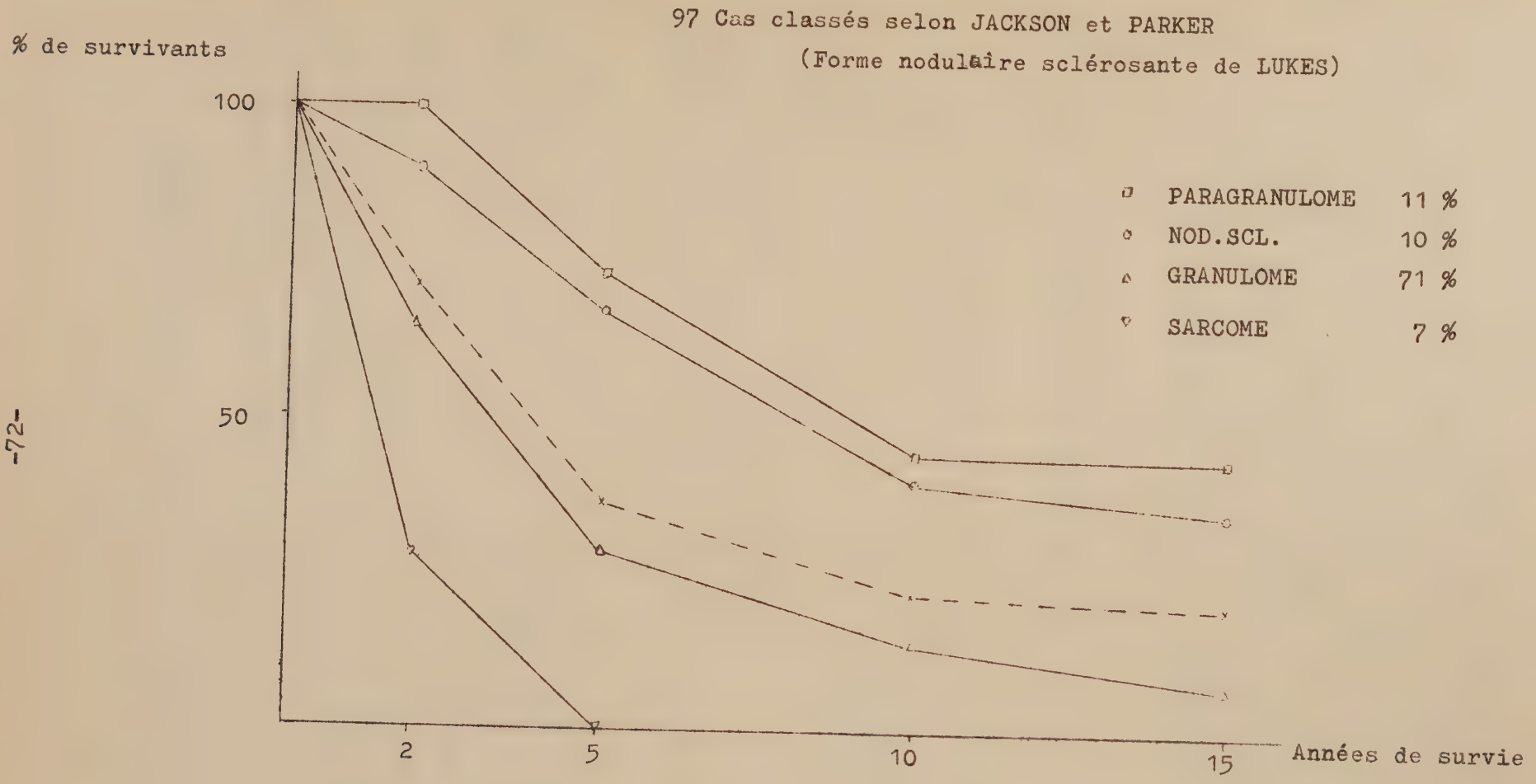

Fig. n° 4 SURVIE EN FONCTION DE L'HISTOLOGIE

significatives comme le montrent les tableaux suivants :

	% SURVIE A 5 ANS	% SURVIE A 10 ANS
Granulomes	28,5 %	14,3 %
Paragranulomes	73 %	44,5 %
Signification statistique	P < 1 %	P < 4 %

	% SURVIE A 5 ANS	% SURVIE A 10 ANS
Granulomes	28,5 %	14,3 %
Nodul. sclérosants	67 %	40 %
Signification statistique	P < 2 %	N.S.

b) classification de LUKES et collaborateurs

La figure n°5 montre les courbes de survie des différents types histologiques de cette classification. Comme précédemment ces courbes démontrent aisément l'évolution nettement plus favorable de la forme "à prédominance lymphocytaire" et celle nettement plus défavorable de la forme " à déplétion lymphocytaire ". La courbe de ma forme nodulaire sclérosante est intermédiaire entre celles du groupe I et celle de l'ensemble de nos cas. De même la courbe de la forme " cellulaire mixte " est intermédiaire entre celle de l'ensemble des cas et celle du groupe IV.

97 CAS CLASSES SELON LUKES ET COLLABORATEURS

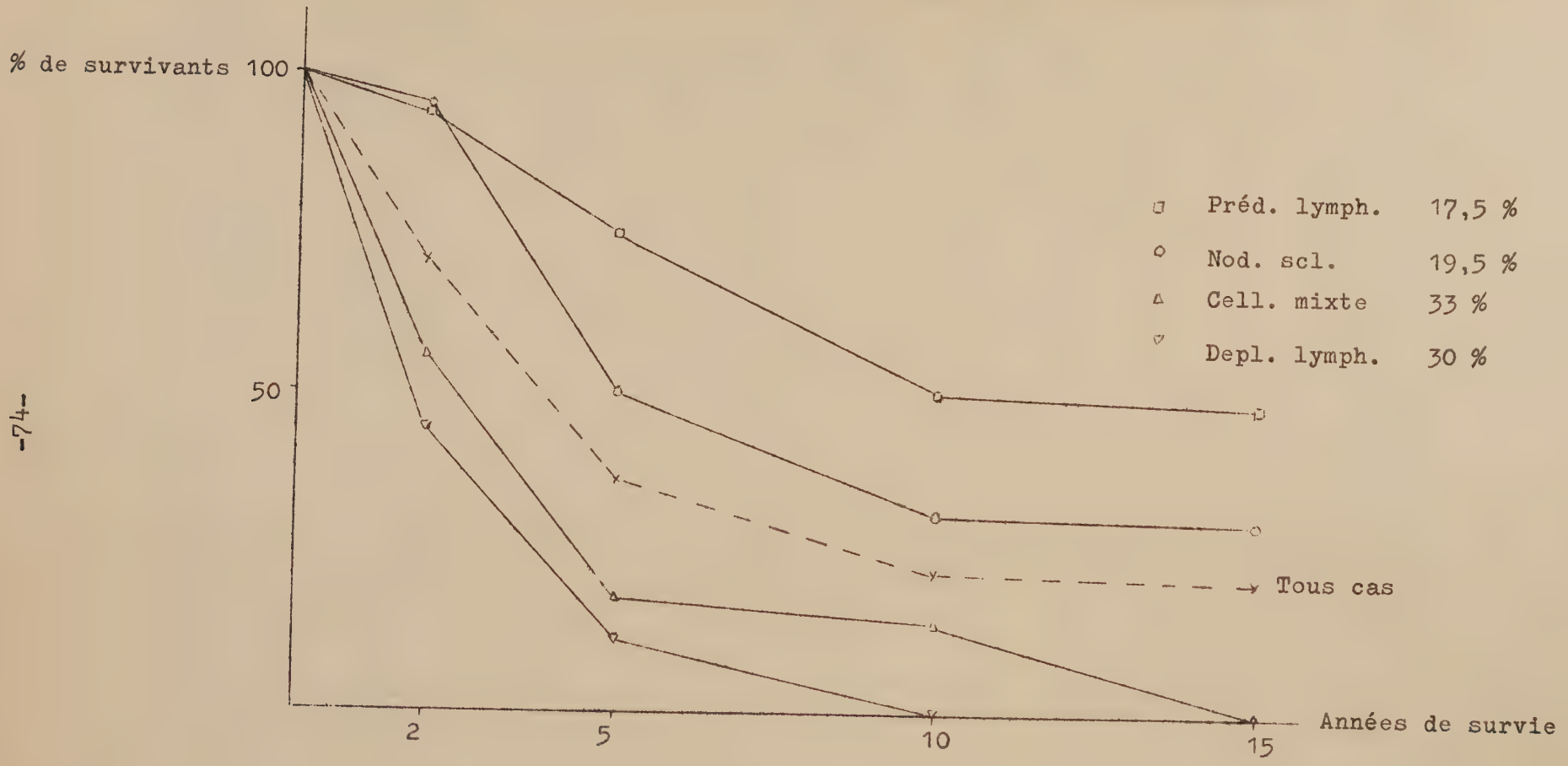

Fig. n° 5 SURVIE EN FONCTION DE L'HISTOLOGIE

En résumé on peut dire que le pronostic des groupes I et II est favorable, alors que celui des groupes III et IV est nettement défavorable.

Comme précédemment les différences des taux de survie à 5 et 10 ans entre le groupe I et le groupe III, à 5 ans entre le groupe II et le groupe III sont statistiquement significatives :

	% SURVIE A 5 ANS	% SURVIE A 10 ANS
Cellulaire mixte	18 %	14 %
Prédominance lymphocytaire	75 %	50 %
Signification statistique	$P < 10^{-3}$	$P < 4\ \%$

	% SURVIE A 5 ANS	% SURVIE A 10 ANS
Cellulaire mixte	18 %	14 %
Nodulaire sclérosante	50 %	31 %
Signification statistique	$P < 2\ \%$	N.S.

Par contre les différences des taux de survie à 5 ans entre le groupe IV et l'ensemble des cas ne sont pas statistiquement significatives.

6- Survie en fonction du délai avant traitement

% de survie à :

DELAIS AVANT TRAITEMENT	2 ANS	5 ANS	10 ANS	15 ANS
Délais courts $\leqslant$ 6 mois	63 %	34 %	21 %	20,5 %
Délais longs $\geqslant$ 1 an	94 %	53 %	25 %	24 %
Signification statistique	$p < 10^{-3}$	$p = 5\ \%$	N.S.	N.S.

Le tableau ci-dessus montre que les cas ayant présenté un long délai avant traitement ont une meilleure survie. Les différences des taux de survie sont significatives à 2 et 5 ans, mais ne le sont plus à 10 et 15 ans.

Toutefois on peut dire que les cas ayant attendu un an ou plus avant d'être traités sont probablement des formes dites " dociles " d'évolution plus lente et par conséquent de meilleur pronostic.

7- Survie en fonction des signes généraux

% de survie à :

	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
S.G. +	63 %	21 %	12 %	9 %
S.G. -	80 %	48 %	28,5 %	27 %
Signification statistique	$p < 3\ \%$	$p < 10^{-3}$	$p < 1\ \%$	N.S.

Le tableau ci-dessus montre la nette influence de la présence ou de l'absence de signes généraux sur la survie à long terme. Les différences des taux de survie entre les cas ayant présenté des signes généraux au début et ceux n'en ayant pas présenté sont statistiquement significatives à 2,5 et 10 ans. On peut en conclure que la présence de signes généraux au début de l'affection est un facteur de mauvais pronostic.

8- Survie en fonction de l'état hématologique

% de survie à :

	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Sang normal	79 %	40 %	30,5 %	25 %
Sang anormal	61 %	19,5 %	8 %	5,5 %
Signification statistique	p = 3 %	p < 2 %	p < 2 %	N.S.

Le tableau ci-dessus montre l'influence défavorable d'un état hématologique anormal sur la survie à long terme.

Les différences entre les taux de survie à 2,5 et 10 ans des cas avec sang normal et sang anormal sont significatives. Si bien que l'on peut dire qu'un état hématologique anormal au début est un signe de pronostic défavorable.

9- Survie en fonction du stade clinique

	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Stades I 1 + I 2	88 %	56,5 %	38 %	35 %
Stade II	80 %	42 %	25,5 %	17,5 %
Stade III	59 %	12 %	5,5 %	0 %
Stade IV	44 %	17,5 %	9 %	8 %

Le tableau ci-dessus et les courbes de survie de la figure n° 6 objectivent :

- le pronostic nettement favorable des formes localisées (stades I_1 et I_2)

- le pronostic par contre nettement défavorable des formes généralisées (stade III) et disséminées (stade IV) dont les courbes de survie sont sensiblement parallèles.

- enfin la courbe de survie des stades II est intermédiaire et sensiblement parallèle à celle de l'ensemble de nos cas. On peut en conclure que le pronostic des formes régionales est le même que celui de l'ensemble des cas.

Survie comparée des formes loco-régionales et des formes généralisées.

A propos de la survie en fonction du stade clinique il nous a paru intéressant de comparer les taux de survie à 2, 5, 10 et 15 ans des formes loco-régionales (stades I et II) à ceux des formes plus évoluées (stades III et IV) et d'apprécier la signification statistique de cette comparaison.

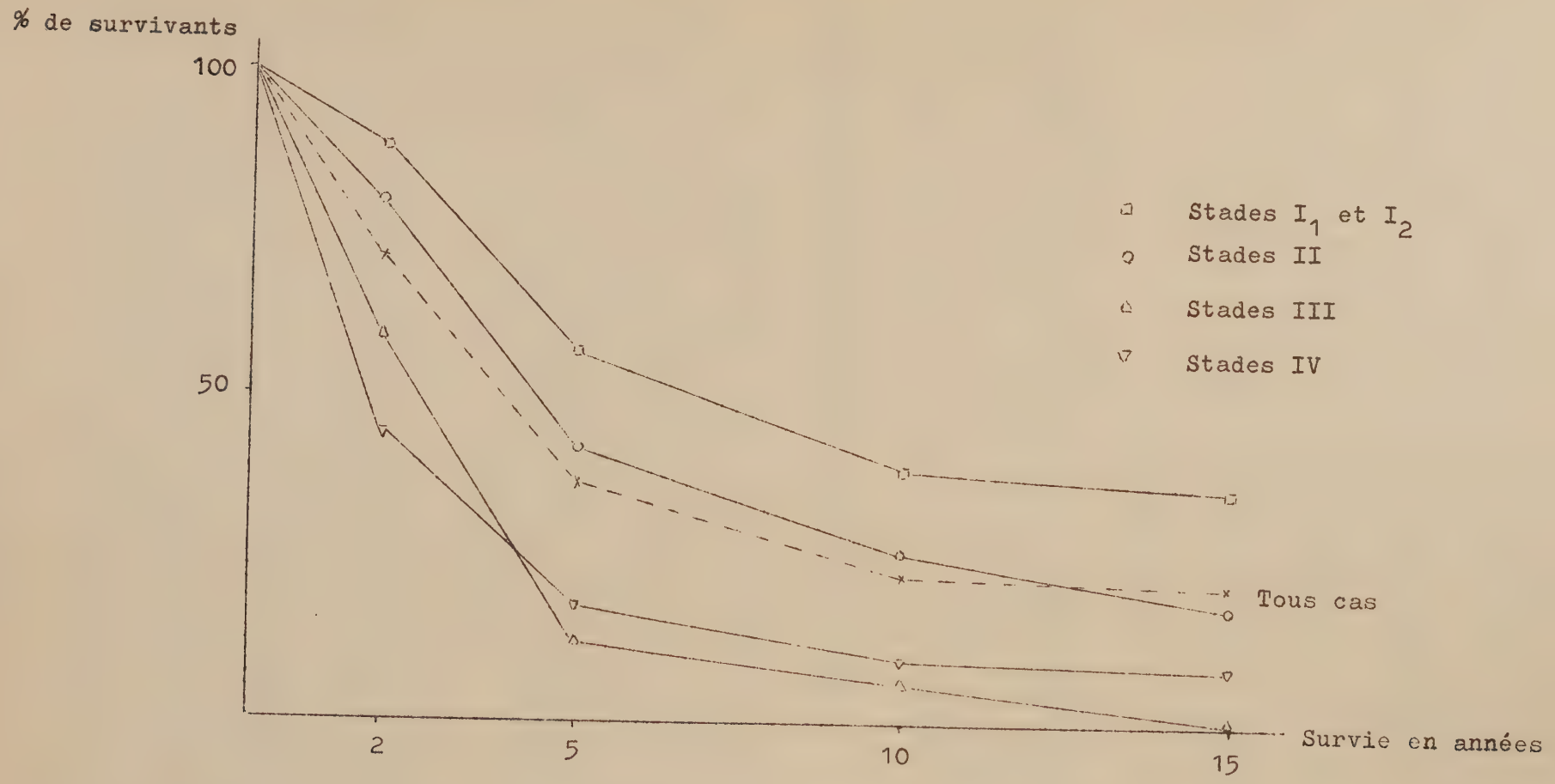

Fig. n° 6 SURVIE EN FONCTION DU STADE CLINIQUE

% de survie à :

	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Formes loco-régionales	84 %	48,5 %	31 %	30 %
Formes généralisées disséminées	49,5 %	15 %	7 %	5 %
Signification statistique	$p < 10^{-6}$	$p < 10^{-3}$	$p < 1$ %	$p < 3$ %

On constate que la comparaison des taux de survie de ces 2 formes est statistiquement significative, et nous pouvons affirmer le pronostic incontestablement plus favorable des formes loco-régionales de la maladie de Hodgkin. Et ceci bien que notre classification en stades repose uniquement sur les données de l'examen clinique, et qu'une forte proportion de nos formes loco-régionales soit probablement des formes généralisées.

Rôle des signes généraux dans la survie des stades II.

Par ailleurs, Vera PETERS ayant affirmé que " la relation entre la survie à long terme et la classification clinique n'est pas complète si on ne tient pas compte des signes généraux " (réf. 120) nous avons comparé la survie des stades II selon qu'ils présentent ou ne présentent pas de signes généraux :

% de survie à

	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Stade II sans S.G.	81 %	46 %	30 %	20 %
Stade II avec S.G.	70 %	23 %	20 %	17 %
Signification statistique	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Le tableau ci-dessus démontre que les formes sans signes généraux ont dans leur ensemble une meilleure survie aussi bien par rapport aux formes avec signes généraux que par rapport à l'ensemble des cas. Cependant les différences des taux de survie ne sont pas statistiquement significatives et sont beaucoup moins marquées que celles rapportées par Vera PETERS. En effet dans la série de cet auteur la survie des stades II A (c'est à dire sans signes généraux) est meilleure que celle des stades I, alors que celle des stades IIB (c'est à dire avec signes généraux) avoisine celle des stades III. Nous pouvons donc dire que bien qu'étant un facteur de pronostic défavorable, l'existence de signes généraux ne doit pas faire exclure la possibilité d'une survie à long terme.

Etude détaillée de la survie des stades IV

Les courbes de survie de la figure n° 6 démontrent qu'à partir de la 5eme année la survie des stades IV est meilleure que celle des stades III puisque, aussi bien parmi les stades IV, il reste un pourcentage non négligeable de survivants à 10 et 15 ans, alors que parmi les stades III, il ne reste aucun survivant à 15 ans.

En fait parmi nos 41 cas de stade IV il reste 2 survivants à 10 ans dont un est décédé à 10 ans (il s'agissait d'une forme avec localisations ganglionnaires cervicales, axillaires, médiastinales d'une part et pleurales d'autre part) et l'autre survit encore après 18 ans d'évolution (il s'agit d'une forme de type nodulaire sclérosante ayant présenté au début des localisations ganglionnaires sus-claviculaires, axillaires bilatérales et hilaires, ainsi qu'une splénomégalie ayant nécessité une splénectomie).

Le premier cas était un homme de 52 ans, traité par radiothérapie palliative associée à une chimiothérapie (caryolysine) ayant bénéficié d'une première rémission de 6 ans, survie de 2

récidives dont la seconde fut fatale. Quant au second cas, il s'agit d'une femme de 46 ans, traitée par chirurgie (splénectomie) suivie de radiothérapie palliative, traitement ayant entraîné une première rémission d'un an et demi, mais cette malade n'a pas présenté de nouvelle récidive depuis.

Le fait le plus intéressant à noter nous semble être l'existence parmi nos formes disséminées d'une certain nombre de " formes viscérales isolées ", c'est à dire chez lesquelles il n'a pas été retrouvé de localisations au niveau des ganglions lymphatiques. C'est ainsi que parmi nos stades IV nous avons dénombré :

- 34 cas de " vrais " stades IV, c'est à dire présentant des localisations lymphatiques et extra-lymphatiques

- 7 cas de "formes viscérales isolées " parmi lesquelles 3 localisations pulmonaires, une localisation nerveuse (compression médullaire dorsale) et 3 localisations digestives (gastrique, intestinale et rectale).

Nous avons comparé la survie corrigée à 5 ans de ces 2 formes de stade IV :

STADE IV	Nombre de cas	Nombre de survivants à 5 ans:	Pourcentage
" vrais "	28	3	10,7 %
" formes viscérales isolées "	6	3	50 %
Signification statistique:			p<3 %

On constate d'après ce tableau que les formes dites " viscérales isolées " ont un taux de survie à 5 ans nettement

supérieur à celui des autres formes disséminées, cette différence du taux de survie étant même statistiquement significative malgré le faible nombre de cas rapportés ici.

Cependant il est important de signaler que les 3 survivants à 5 ans des " formes viscérales isolées " sont ceux ayant présenté des localisations pulmonaires qui ont toutes été traitées par chirurgie exérèse, suivie de radiothérapie. D'ailleurs 2 de ces malades sont toujours en vie sans récidive après 7 ans d'évolution, le troisième est décédé après 8 ans. Par contre les autres localisations viscérales isolées ont toutes évolué très rapidement (aucun survivant après 2 ans).

Par conséquent il n'est pas possible de tirer une conclusion définitive de cette étude quant à la valeur pronostique de ces "formes viscérales isolées", mais il nous semble intéressant de les distinguer des autres stades IV comme l'ont d'ailleurs fait, dans un article récent, (réf. 61) JACQUILLAT C. et WEIL M. qui en font un stade V.

10- Survie en fonction du premier traitement

Parmi les 187 malades de notre série, 144 (soit 77 %) ont été traités par radiothérapie dont 88 ont eu de la radiothérapie à doses palliatives (soit 47 %) et 56 de la radiothérapie à doses curatives (soit 30 %). Les autres malades ont été traités soit par chirurgie suivie de radiothérapie (16 cas), soit (27 cas) par d'autres traitements (chirurgie seule, PO_4Cr, ...) ou par des associations de traitements (par exemple radiothérapie plus caryolysine).

En fonction de ces 4 modalités thérapeutiques les résultats obtenus sont les suivants :

TRAITEMENT	Nombre de cas	NOMBRE DE MALADES SURVIVANT A : 2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Chirurgie + radiothérapie	16	15	13	4	2
radiothérapie palliative	88	58	26	17	8
radiothérapie curative	56	44	18	3	0
autres traitements	27	15	4	1	0

Il s'agit là de résultats globaux et l'on n'a pas tenu compte des corrections de survie en fonction des tranches d'âge. C'est ainsi que si la grande majorité des malades traités par radiothérapie palliative a pu atteindre 10 et 15 ans d'évolution, les malades traités par radiothérapie curative n'ont pu atteindre cette durée d'évolution que dans quelques cas, puisque la majorité de ces malades a été traitée après 1958.

Les résultats obtenus par les deux types de radiothérapie ne sont donc comparables que si l'on considère les survies corrigées à 2 et 5 ans comme le montre le tableau ci- après :

	% survie à 2 ans	% survie à 5ans
Radiothérapie palliative	67 %	30 %
Radiothérapie curative	79 %	41 %
Signification statistique	N.S.	N.S.

On constate, comme il était prévisible, que les taux de survie à 2 et 5 ans des cas traités par radiothérapie curative sont supérieurs à ceux des cas traités par radiothérapie palliative. Cependant les différences ne sont pas statistiquement significatives et, contrairement à la plupart des auteurs, nous ne pouvons conclure, d'après notre série, à la supériorité incontestable d'une radiothérapie intensive à visée curative. L'explication de ce point paradoxal sera donnée ultérieurement.

11- Survie en fonction de la durée de la première rémission

Pour évaluer la survie en fonction de la durée de la première rémission nous avons comparé les taux de survie corrigée à 2, 5, 10 et 15 ans des cas ayant bénéficié d'une première rémission supérieure ou égale à 2 ans avec ceux des cas n'ayant bénéficié que d'une première rémission de moins de 6 mois.

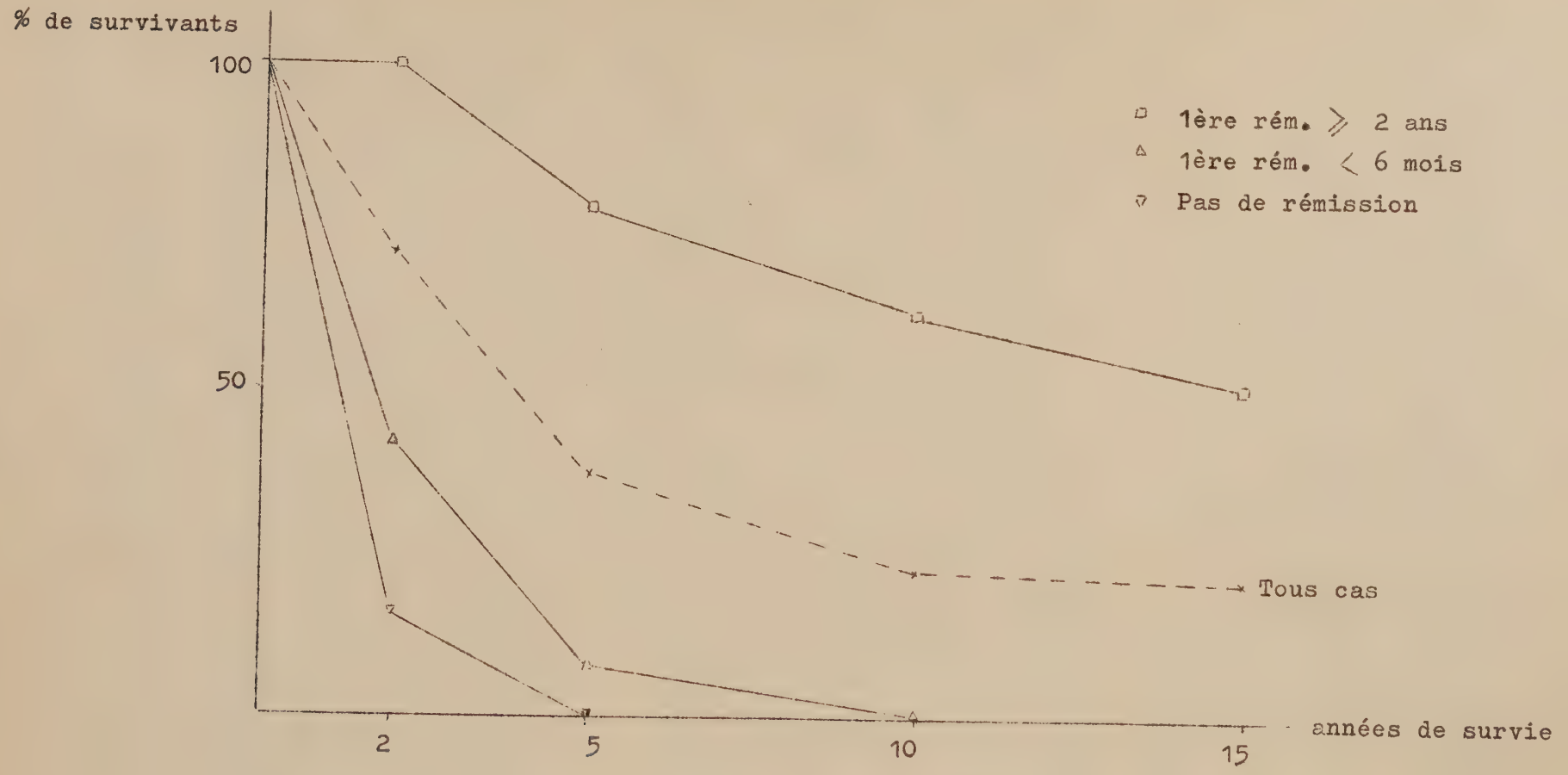

Fig. n° 7 SURVIE EN FONCTION DE LA DUREE DE LA 1ERE REMISSION

% de survie à

Durée de la première rémission	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans
$\geqslant$ 2 ans	100 %	78 %	61 %	50 %
$<$ 6 mois	41,5 %	7,5 %	0	0
Signification statistique	$p < 10^{-9}$	$p < 10^{-8}$	$p < 10^{-3}$	N.S.

Les courbes de la figure n° 7 et le tableau ci-dessus démontrent aisément que les cas ayant bénéficié d'une première rémission de longue durée ($\geqslant$ 2 ans) ont une meilleure survie à long terme. Les différences des taux de survie entre les 2 catégories de malades sont toutes statistiquement significatives à 2,5 et 10 ans. A noter que 50 % des malades ayant bénéficié d'une longue rémission survivent à 15 ans alors qu'aucun malade ayant bénéficié d'une rémission de moins de 6 mois ne survit à 10 ans. Le fait que, parmi les malades dont l'affection évolue d'un seul tenant, un certain nombre survive tout de même à 2 ans est en relation avec le délai avant traitement. En effet nous rappelons que nos survies sont calculées à partir du début de la maladie.

C. CAS PARTICULIERS.

1- Evolution des malades ayant survécu 5 ans

Sur les 187 malades de notre série seuls ceux traités entre 1950 et 1963 sont susceptibles d'avoir un recul de 5 ans soit 169 malades. Nous avons vu que, parmi ces 169 malades, 62

survivent à 5 ans, soit un pourcentage de 36,5 %.

Comme l'ont fait L. LAUWERS et H. DANCOT (réf. n° 85) nous avons essayé d'analyser l'évolution de ces malades selon qu'ils ont ou qu'ils n'ont pas présenté de récidive au cours des 5 premières années succédant au traitement initial.

Parmi les 62 survivants à 5 ans nous en avons éliminé 5 par manque de données précises concernant l'évolution. Il reste donc 57 cas dont nous allons exposer l'évolution ultérieure.

En subdivisant les 57 patients en 2 groupes suivant qu'ils ont ou n'ont pas récidivé au cours des 5 années succédant au traitement initial, on trouve 33 malades avec récidive et 24 malades sans récidive, c'est à dire ayant bénéficié d'une première rémission de 5 ans ou plus.

Dans le premier groupe seulement 8 malades survivent à 10 ans, soit 25 %, alors que 20 décèdent de leur affection avant d'atteindre la 10eme année, enfin 5 sont encore en vie mais n'ont pu atteindre 10 ans de survie, faute de recul. Parmi les 8 survivants à 10 ans, 4 décèdent avant la 15eme année, 2 survivent à 15 ans (dont 1 après 18 ans), soit 6 % du total de ce groupe; enfin 2 sont encore en vie mais n'ont pu atteindre 15 ans de survie, faute de recul.

Dans le second groupe, c'est à dire les malades n'ayant pas récidivé avant 5 ans, seul 1 malade décède avant d'atteindre la 10eme année, mais ce malade n'a pas fait de récidive de son affection et il est décédé d'une autre cause (tuberculose). En fait on peut dire qu'aucun malade de ce groupe n'a présenté de récidive avant la 10eme année; les 5 malades n'ayant pu atteindre ce recul de 10 ans sont tous en vie sans récidive. Si bien que 18 malades survivent à 10 ans, soit 75 %. Parmi les 18 survivants à 10 ans, 5 décèdent avant la 15eme année et 5 sont encore en vie mais n'ont pu

atteindre 15 ans d'évolution, faute de recul.

A 15 ans nous avons donc 8 survivants, soit 33,3 % du total des malades de ce groupe. Enfin parmi ces survivants à 15 ans, 5 sont encore actuellement en vie. Ces 5 malades, vivants depuis plus de 15 ans sans présenter le moindre signe d'évolution de leur affection, ont, comme l'a souligné EASSON, des conditions de survie en tout point comparables à celles de la population en général.

Si l'on établit le bilan pour les deux groupes de malades on trouve :

- pour les 33 malades en vie à 5 ans, mais ayant récidivé antérieurement, seulement un quart de survivants à 10 ans et 2 survivants à 15 ans (toujours en vie il est vrai)

- pour les 24 malades en vie à 5 ans, ayant bénéficié d'une première rémission de 5 ans au moins, trois quart de survivants à 10 ans et un tiers de survivants à 15 ans. Nous avons vu que dans ce groupe aucun malade n'a récidivé avant la 10eme année : ils ont tous bénéficié d'une rémission complète de 10 ans. Cependant seulement 10 patients sur 17 sont encore en vie. Cette frontière de 10 ans n'est donc pas aussi rigoureuse dans notre série, puisque, contrairement à la plupart des auteurs, nous observons un certain nombre de récidives et même de récidives fatales après une première rémission complète de 10 ans. Mais il est bon de rappeler que nous ne pouvons pas affirmer que tous nos malades décédés le sont certainement de leur affection. Il est même probable qu'un certain nombre, surtout parmi ceux ayant bénéficié d'une longue survie, soit décédé d'une autre cause.

Parmi les 5 malades, vivants depuis plus de 15 ans sans aucun signe évolutif, on note les répartitions suivantes :

- par âge et par sexe : 2 femmes de 8 et 15 ans, 1 homme de 17 ans, une femme de 24 ans et 1 homme de 41 ans

- dans 3 cas seulement l'histologie a été revue et classée : on trouve 2 paragranulomes et un granulome d'une part, 2 formes à prédominance lymphocytaire et une forme inclassable d'autre part

- par stades : 3 stades I_1, tous sans signes généraux, 2 stades II dont un avec signes généraux

- par traitement : un cas a été traité par chirurgie + radiothérapie, les 4 autres ont été traités par radiothérapie palliative.

On remarquera que ces malades, que l'on peut considérer comme étant virtuellement guéris, présentent tous des formes locorégionales de l'affection sans signes généraux (sauf dans un cas) et dans 2 cas sur 5 des formes histologiques de bon pronostic.

2- Evolution de 6 malades ayant présenté une grossesse au cours de leur affection

Parmi nos 76 cas de maladie de Hodgkin chez des femmes nous en avons dénombré 6 ayant présenté une ou plusieurs grossesses. Toutes ces femmes avaient entre 19 et 30 ans au début de leur maladie et se sont trouvées enceintes après leur premier traitement. Parmi elles seules 2 femmes ont présenté une récidive au cours de leur gestation. La première est une multipare ayant déjà 2 enfants avant le traitement, dont le début de la maladie se situe pendant la 3eme grossesse, et qui a présenté une nouvelle grossesse un an et demi après le traitement en même temps qu'elle présentait une récidive fatale; toutefois, ayant bénéficié d'un très long délai avant traitement (6ans), elle a tout de même survécu 9 ans (il s'agissait d'un paragranulome). Quant à la seconde elle a présenté 2 grossesses après le traitement et c'est au cours de la deuxième

qu'elle a fait une récidive dont elle devait d'ailleurs guérir, survivant finalement 9 ans. Toutes les autres femmes ont présenté une ou deux grossesses après leur traitement sans que celles-ci aient influencé de façon évidente l'évolution de leur affection, d'ailleurs 2 sont toujours vivantes (l'une après 11 ans, l'autre après 16 ans), les deux autres ont survécu 6 et 8 ans.

Nous pouvons donc dire, avec la plupart des auteurs, que la grossesse survenant chez une femme atteinte de maladie de Hodgkin ne semble avoir aucune influence fâcheuse sur l'évolution de l'affection. Cependant il convient de distinguer deux éventualités : lorsque la grossesse survient en période de rémission franche elle est bien tolérée, alors que lorsqu'elle survient en période de poussée évolutive, des récidives semblant en relation directe avec la gestation peuvent être observées. (réf. 81).

3- Survie et localisations

L'étude de nos dossiers ne nous permet pas de déterminer avec précision la ou les localisations primitives de l'affection chez nos malades. Il est évident que seules les formes localisées sont susceptibles de nous fournir de telles indications. Or, la grande majorité de nos malades présentait au début une affection déjà évoluée avec de multiples localisations. Dans ces conditions il n'est pas possible d'évaluer la survie en fonction de chaque localisation particulière, et par conséquent d'apprécier la valeur pronostique de telle ou telle localisation.

Parmi nos 187 cas nous avons dénombré :

- 162 cas avec adénopathies cervicales ou axillaires, soit 87 %
- 35 cas avec adénopathies inguinales, soit 19 %

- 24 cas avec ganglions rétro-péritonéaux, soit 12,6 %
- 85 cas avec atteinte médiastinale, soit 45 %
- 24 cas avec atteinte splénique, soit 12,6 %
- 41 cas avec atteinte viscérale, soit 21 %

On constate la nette prédominance de l'atteinte ganglionnaire initiale au niveau des aires cervicales et axillaires, il est à noter cependant que 45 % des cas présentaient une localisation ganglionnaire médiastinale sans qu'il nous soit possible d'en préciser la localisation exacte au niveau du médiastin supérieur ou des hiles. Cette forte proportion d'atteintes médiastinales n'est pas signalée par les différents auteurs, qui la situent seulement entre 6 à 11 % des cas (réf. 151).

Le tableau suivant montre le nombre de survivants à 5 et 10 ans en fonction des différentes localisations ganglionnaires relevées parmi nos 50 formes localisées (stades I_1 et I_2)

LOCALISATIONS	Nombre	Survivants à 5 ans	Survivants à 10 ans
Cou	31	17	7
Aisselles	6	4	2
Médiastin	6	4	1
Inguo-iliaque	7	1	1
Total	50	26	11

Il s'agit du nombre global de survivants et il n'a pas été tenu compte de la correction en fonction du recul. Bien que n'ayant pas de valeur statistique précise, ces chiffres entraînent cependant un certain nombre de remarques :

- A 10 ans ce sont les localisations cervico-axillaires qui présentent le meilleur pourcentage de survivants (environ 25 %). A noter toutefois que parmi les localisations médiastinales et inguinales il reste chaque fois un survivant à 10 ans.

- A 5 ans il y a encore 4 survivants sur les 6 ayant une localisation médiastinale isolée si bien que le pronostic des localisations médiastinales ne nous semble pas à priori défavorable; bien entendu plus de la moitié des localisations cervico-axillaires survit. Quant au seul survivant à 5 ans parmi les localisations inguinales il est bon de souligner que ce malade a été traité par chirurgie exérèse, suivie de radiothérapie et qu'il est toujours en vie après 15 ans d'évolution.

Concernant les localisations médiastinales il nous a paru intéressant d'évaluer le pourcentage de telles localisations parmi les 19 formes nodulaires sclérosantes de LUKES dénombrées dans notre série. Nous avons trouvé 13 localisations médiastinales soit un pourcentage de 69 %. Nous avons signalé précédemment la prépondérance des formes nodulaires sclérosantes chez les femmes et là encore nous avons relevé 13 femmes, soit le même pourcentage de 69 %. En accord avec la plupart des auteurs nous pouvons dire que la forme histologique de type nodulaire sclérosante représente une forme particulière de la maladie de Hodgkin, survenant chez les femmes jeunes (une seule a plus de 50 ans) avec localisation prédominant au niveau du médiastin, et de pronostic plus favorable comme nous l'avons montré précédemment (fig. n° 4 et 5).

V. DISCUSSION DES RESULTATS

Notre travail porte sur I87 cas de maladie de Hodgkin traités au Centre Paul Strauss de I950 à I965 inclus. Tous ces cas ont une confirmation histologique certaine et I07 coupes histologiques ont été revues dont 97 ont pu être classées.

L'étude des différents dossiers nous a amenés à retenir un certain nombre de données exposées en détail avec leurs critères dans le chapitre III. Nous avons ensuite comparé entre elles les différentes données (en éliminant d'emblée les comparaisons sans intérêt pour notre travail) dans le but de définir un certain nombre de facteurs pronostiques.

Dans ce chapitre, nous nous proposons de reprendre et de discuter l'ensemble des résultats et des conclusions exposés dans le chapitre précédent. Nous reprendrons donc le même plan.

A. COMPARAISON DES DIFFERENTES DONNEES ENTRE ELLES

1) Age et sexe

La répartition des cas par tranches d'âge est sensiblement la même dans les 2 sexes et ne présente pas de différence statistiquement significative.

2) Histologie

En ce qui concerne les formes histologiques classiquement considérées comme " bénignes " (paragranulome et forme " à prédominance lymphocytaire ") on constate qu'elles ne se retrouvent chez aucun de nos malades âgés de 60 ans ou plus, qu'elles se présentent surtout sous une forme loco-régionale et que toutes bénéficient de longues rémissions initiales.

Inversement les formes histologiques classiquement reconnues comme " graves " (Hodgkin-sarcome et forme à " déplétion lymphocytaire ") sont nettement plus fréquentes après 60 ans, se présentent surtout sous une forme généralisée ou disséminée et ne bénéficient que de rémissions de courte durée ou même évoluent d'un seul tenant. Par ailleurs, ces formes sont toutes traitées après un court délai (moins de 6 mois) ce qui tend à faire penser qu'elles évoluent plus rapidement entraînant de ce fait une consultation et un diagnostic plus précoce.

Réciproquement nous verrons qu'un long délai avant traitement n'est pas un facteur de mauvais pronostic , bien au contraire.

Enfin les formes à sclérose nodulaire de LUKES se rencontrent beaucoup plus fréquemment chez les femmes jeunes (entre 20 et 40 ans). Elles se présentent dans 70 % des cas sous une forme loco-régionale et bénéficient de longues rémissions dans 40 % des cas. Elles constituent donc, comme nous le verrons, des formes de pronostic favorable.

3) Stade clinique

Les formes loco-régionales (stades I et II) sont fréquentes avant 40 ans alors qu'on en trouve très peu après 60 ans.

Mais c'est parmi les malades âgés de moins de 20 ans qu'elles sont les plus fréquentes : elles représentent en effet 77 % de ces cas. Nous verrons plus loin que ceci peut expliquer la survie relativement favorable de ces cas. Parmi les formes loco-régionales un pourcentage relativement élevé (42 et 46 %) s'accompagnent de signes généraux et nous avons vu que nous pouvons expliquer ceci par le fait que, notre classification reposant uniquement sur des données cliniques, la plupart de nos stades I et II sont en fait des stades beaucoup plus avancés (stade III) .

En ce qui concerne la répartition des formes généralisées et disséminées , on constate leur extrême fréquence chez les malades de plus de 60 ans, dont la moitié présente un stade IV et le quart un stade III. Ces formes s'accompagnent de signes généraux dans 80 % des cas et ne bénéficient que rarement de longues rémissions. Bien plus, près de la moitié des stades IV ne bénéficie d'aucune rémission.

A propos de la durée de la première rémission en fonction du stade clinique , nous pouvons dire que : plus le stade clinique est avancé, moins les premières rémissions sont longues et plus nombreux sont les cas qui évoluent d'un seul tenant. Il est évident que cela est dû au fait que les possibilités thérapeutiques sont plus grandes dans une forme locale ou régionale que dans une forme généralisée de l'affection.

Cependant il nous paraît important de signaler que 2I % des stades IV bénéficient d'une rémission initiale de plus de 2 ans (contre 8 % seulement des stades III) alors que de rares stades I et II évoluent d'un seul tenant. Il s'agit probablement de cas mal classés : soit une forme viscérale isolée pour les stades IV, soit une forme plus étendue pour les stades I et II.

4) Durée de la première rémission

Par rapport à l'âge , on peut dire qu'avant 60 ans, le pourcentage de longues rémissions (34 à 40 %) est sensiblement le même dans les 3 tranches d'âge, alors qu'il devient nettement plus faible après 60 ans (IO %). Nous avons vu que nous pouvons expliquer ce fait par la plus grande fréquence des formes graves chez le vieillard mais il est bon de souligner aussi que ces malades ont un moindre espoir de survie.

Par rapport au sexe, on peut dire que les hommes bénéficient de moins de longues rémissions que les femmes, alors que, si l'on compare la durée de la première rémission au sexe et à l'âge, on constate que ce sont les femmes de 20 à 40 ans qui bénéficient le plus fréquemment d'une longue rémission (46 % des cas) alors que parmi les hommes ce sont ceux de 40 à 60 ans (42 % des cas). Il s'agit là d'une simple constatation sans explication valable, cette constatation confirme d'ailleurs l'opinion généralement admise : à savoir que l'affection est moins grave chez la jeune femme que chez l'homme du même âge.

Enfin en ce qui concerne la durée de la première rémission en fonction du traitement on peut affirmer que ce sont incontestablement les cas opérés puis irradiés qui bénéficient le plus de longues rémissions (67 % des cas). Mais il nous paraît opportun de signaler que les cas ainsi traités étaient fatalement des formes localisées de l'affection permettant une biopsie-exérèse des lésions ou encore une forme viscérale isolée (par exemple localisation pulmonaire). Quant aux cas, les plus nombreux, traités par radiothérapie, ce sont ceux ayant bénéficié de doses élevées ($\geqslant$ 3 000 r) qui présentent le plus fort pourcentage de longues rémissions (42 % des cas). Là encore il est bon de souligner que seuls de rares cas, parmi les derniers traités, ont bénéficié d'une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires

adjacentes et de doses nettement supérieures à 3 000 r.

B. SURVIE EN FONCTION DES DIFFERENTES DONNEES

1) Survie en fonction de l'âge

Aucun des malades de notre série âgé de 60 ans ou plus ne survit 5 ans après le début de son affection alors que les meilleurs taux de survie à 5 ans et IO ans sont ceux des malades ayant de 20 à 60 ans. Ces résultats sont conformes à l'opinion de la majorité des auteurs. Par contre, parmi nos malades âgés de moins de 20 ans nous dénombrons un certain nombre de longues rémissions (50 % de survivants à 5 ans) mais peu de longues survies (I6 % de survivants à IO ans), si bien que nous pouvons affirmer que la maladie nous semble plus grave aux âges extrêmes de la vie, avec cependant une gravité beaucoup plus grande chez le vieillard que chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Survie en fonction du sexe

Dans l'ensemble les femmes semblent présenter une meilleur survie àlong terme, cependant les différences des taux de survie ne sont pas statistiquement significatives et aucune conclusion valable n'est donc possible.

3) Survie en fonction de l'âge et du sexe

C'est chez les femmes de 20 à 40 ans et chez les hommes de 40 à 60 ans que l'on trouve les taux de survie les plus favorables mais là aussi les chiffres ne sont pas significatifs et aucune conclusion n'est possible.

4) Survie en fonction de l'histologie

Les formes histologiques de bon pronostic ont bien entendu les meilleurs taux de survie à long terme (fig. 6 et 7).

Par ordre de gravité croissante, nous pouvons classer ainsi les différentes formes histologiques :

-pour la classification de JACKSON et PARKER

1. Paragranulome
2. Granulome
3. Sarcome

-pour la classification de LUKES et collaborateurs

1. Forme à prédominance lymphocytaire
2. Forme nodulaire sclérosante
3. Forme cellulaire mixte
4. Forme à déplétion lymphocytaire

5) Survie en fonction du délai avant traitement

L'étude de la survie de nos malades en fonction du délai avant traitement nous permet d'affirmer que ce sont, paradoxalement, les cas ayant attendu le plus longtemps avant d'être traités qui ont la meilleure survie à long terme. Nous avons vu qu'il s'agit probablement dans ce cas de formes d'évolution lente ou formes dites "dociles" de l'affection dont le pronostic est nettement favorable.

6) Survie en fonction des signes généraux

Nous pouvons dire que la présence des signes généraux au début de la maladie est incontestablement un facteur aggravant bien que la différence des taux de survie ne soit pas significative à I5 ans.

7) Survie en fonction de l'état hématologique

L'étude de nos dossiers ne nous a pas permis de recueillir des données précises concernant l'état hématologique des malades au début de leur affection. Toutefois d'après les données relevées, on peut penser que le pronostic est aggravé par un état hématologique anormal au début, mais comme nous n'avons aucun élément pour juger de la nature ou de la cause apparente d'un tel état, nous ne pouvons formuler aucune conclusion valable.

8) Survie en fonction du stade clinique

L'étude de la survie en fonction du stade nous permet de conclure à la gravité croissante des stades I, II, III, IV (fig. 6). Cette notion est classique, mais nous nous permettrons cependant de mettre en doute la valeur générale de cette classification. En effet la survie à long terme de nos stades IV est meilleure que celle des stades III et nous avons vu que ce fait est dû à l'hétérogénéité des stades IV. Nous avons dénombré, ainsi que d'autres auteurs, parmi nos formes disséminées un certain nombre de formes viscérales sans atteinte ganglionnaire décelable, et ces formes , traitées pour la plupart par exérèse chirurgicale, ont un pronostic plus favorable que les formes véritablement disséminées de l'affection. En fait on pourrait considérer ces formes, que nous appelons " formes viscérales isolées", comme une forme localisée de la maladie. Or, du fait de l'atteinte viscérale, elles se trouvent classées parmi les stades IV.

9) Survie en fonction du premier traitement

En ce qui concerne la survie de nos malades en fonction du premier traitement appliqué, un certain nombre de remarques préliminaires s'imposent :

1. Vu la longue période sur laquelle s'étend notre étude

les modalités thérapeutiques ont été très disparates en fonction de l'attitude thérapeutique des différents radiothérapeutes.

2. La radiothérapie à visée curative n'a guère été appliquée avant I958 si bien qu'il n'est pas possible d'évaluer les taux de survie à I0 et I5 ans des malades traités par cette technique.

3. Les irradiations à titre prophylactique des aires adjacentes n'ont été appliquées qu'à quelques malades à partir de I96I-62, là encore le manque de recul ne permet guère d'apprécier valablement la survie.

Dans ces conditions nous ne pouvons formuler aucune conclusion statistiquement valable quant à la survie en fonction des différents traitements appliqués.

Quelques remarques doivent cependant être faites :

1. On peut dire que c'est incontestablement l'association du traitement chirurgical et de la radiothérapie post-opératoire qui donne le meilleur pourcentage de survivants à 5 ans. Mais il est bon de rappeler que cette modalité thérapeutique s'adresse à des formes localisées de l'affection dont le pronostic est naturellement meilleur : c'est ainsi que sur les I0 stades I traités ainsi, seuls 2 ne survivent pas à 5 ans. Cependant il est bon de souligner que le seul cas de stade II ainsi traité survit à 5 ans, et que les 3 formes viscérales isolées survivent également à 5 ans.

2. La comparaison entre les résultats obtenus par radiothérapie palliative et par radiothérapie curative semble en faveur de la première méthode ; ainsi la moitié des stades I à localisations sus-diaphragmatiques survit à 5 ans après radiothérapie palliative alors que seulement 3 cas sur 8 survivent à 5 ans après radiothérapie curative. Bien entendu les chiffres sont trop faibles pour avoir une valeur statistique,

et il est bon de souligner un fait qui nous a frappé dans l'étude de nos dossiers, à savoir qu'un certain nombre de malades traités initialement par radiothérapie à minima a reçu au cours de l'évolution plusieurs séries de radiothérapie itérative " à la demande " sur les mêmes localisations ou sur de nouvelles localisations, si bien que, en fin de compte, ces malades ont reçu des doses beaucoup plus importantes (allant parfois jusqu'à 8 à I0 000 r).Cela explique les résultats relativement satisfaisants obtenus chez de tels malades, résultats que l'on pourrait finalement attribuer à une radiothérapie curative, même si la totalité de la dose n'a pas été délivrée lors du premier traitement.

3. Enfin les résultats obtenus par les autres traitements et associations sont les moins bons à 5 ans mais là encore aucune conclusion statistiquement valable n'est possible.

I0) Survie en fonction de la durée de la première rémission

Une première rémission de longue durée (plus de 2 ans) est incontestablement un facteur de bon pronostic, c'est ainsi que la moitié des malades ayant bénéficié d'une telle rémission survit à I5 ans, alors qu'aucun des malades n'ayant bénéficié que d'une rémission de moins de 6 mois ne survit à I0 ans.

C. ETUDE DE CERTAINS PROBLEMES PARTICULIERS

Il nous a paru intéressant d'étudier :

1. L'évolution ultérieure des malades ayant survécu 5 ans sans présenter de récidive.

2. L'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie.

3. La survie à long terme en fonction de la localisation primitive de l'affection.

En ce qui concerne le cap des 5 ans, nous pouvons affirmer que le pronostic est incontestablement amélioré si le malade n'a pas présenté de récidives au cours des 5 premières années après le traitement. C'est ainsi que nous avons dénombré 24 malades de cette catégorie dont les 3/4 survivent à IO ans et I/3 à I5 ans. Alors que parmi les 33 malades ayant récidivé avant la 5ème année , seulement I/4 survit à IO ans et 2 survivent à I5 ans.

Quant à l'association grossesse-maladie de Hodgkin , nous avons dénombré 6 cas dans notre série, et nous avons vu que la grossesse semble n'avoir aucune influence défavorable sur l'évolution de la maladie.

Enfin en ce qui concerne la localisation primitive et la survie nous ne pouvons formuler aucune conclusion valable. Cependant, il nous parait intéressant de souligner que les localisations médiastinales semblent d'un pronostic nettement moins défavorable qu'il n'est classique de le dire.

C O N C L U S I O N S

Après l'étude des 187 cas de maladie de Hodgkin retenus dans notre travail, nous pensons pouvoir dégager un certain nombre de notions concernant l'évolution et le pronostic chez nos malades.

Nous rappelons encore une fois que les dossiers étudiés étaient relativement anciens et ne comportaient pas toutes les données actuellement exigées pour le diagnostic de la maladie de Hodgkin. Par ailleurs, les chiffres que nous rapportons sont vraisemblablement plus pessimistes qu'ils ne devraient l'être normalement, ceci par manque de données concernant les malades ayant présenté de longues survies et dont les causes de décès n'ont pu être établies avec certitude, les contrôles autopsiques n'ayant que rarement été faits. Sauf preuve absolue du contraire, nous avons considéré tous ces malades comme étant décédés de leur affection.

Au cours de notre étude, nous avons relevé dans les dossiers étudiés un certain nombre de données, dont la comparaison nous a permis de préciser la valeur pronostique de certaines d'entre elles.

C'est ainsi que les facteurs de mauvais pronostic dans notre série de maladies de Hodgkin nous semblent être :

1. l'âge (au dessus de 60 ans)
2. les formes histologiques classiquement reconnues comme étant de pronostic défavorable, à savoir la forme Hodgkin-sarcome de JACKSON et PARKER et la forme dite"à déplétion lymphocytaire" de la nouvelle classification de LUKES et collaborateurs.
3. paradoxalement, un délai court entre l'apparition du premier symptôme et l'application du premier traitement
4. l'existence de signes généraux au début de l'affection
5. les formes généralisées et disséminées
6. l'absence de rémission initiale ou la brièveté de celle-ci (moins de 6 mois)
7. enfin, l'application d'un traitement à visée purement palliative, quel que soit ce traitement .

Par contre, les facteurs suivants ne semblent pas être aggravants :

1. une grossesse survenant en période de rémission
2. les localisations médiastinales de l'affection
3. enfin, certaines localisations viscérales que nous avons décrites comme étant des "formes viscérales isolées" classiquement intégrées dans les formes disséminées de l'affection (stade IV).

Dans la série des malades étudiés les facteurs de bon pronostic nous semblent être :

1. les formes histologiques, classiquement reconnues comme étant de pronostic favorable, à savoir le paragranulome de JACKSON et PARKER et les formes dites " à prédominance lymphocytaire " et " à sclérose nodulaire " de LUKES et collaborateurs.

2. paradoxalement un long délai (un an ou plus) avant le premier traitement
3. les formes loco-régionales (stades I et II) de l'affection
4. une première rémission de longue durée (2 ans ou plus)
5. enfin un traitement initial à visée curative (par exemple, chirurgie suivie de radiothérapie ou radiothérapie à doses importantes).

Tous ces facteurs de pronostic favorable ou défavorable ont été établis en tenant compte de la survie des malades en fonction des différentes données retenues.

Dans le chapitre III, nous avons rapporté les taux de survie à 2, 5, IO et I5 ans au cours des différentes périodes :

1. de I950 à I953
2. de I954 à I958
3. de I959 à I963
4. de I964 et I965

L'étude des chiffres obtenus montre que ces taux de survie n'ont guère varié au cours des différentes périodes citées, ce qui tend à faire penser que les différentes thérapeutiques appliquées pendant ces périodes et l'amélioration de celles-ci n'ont pas modifié l'évolution de la maladie de manière sensible.

Enfin, nous signalons que les taux de survie à 5 et IO ans (36,5 % et 22 %) concernant l'ensemble de nos cas sont

très voisins de la moyenne de ceux relevés dans la littérature et concernant les mêmes périodes (35 à 40 % à 5 ans et 20 % à IO ans). Ce qui nous permet d'insister encore une fois sur le fait que la maladie de Hodgkin ne doit pas être considérée comme inéluctablement mortelle et qu'une certaine proportion de malades atteints de cette affection peuvent présenter une très longue survie.

VU
STRASBOURG, le I7.5.I969
LE PRESIDENT DE THESE
signé : R. WAITZ

Vu et approuvé
STRASBOURG, le I9.5.I969
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
signé : F.R. ISCH

B I B L I O G R A P H I E

A.- OUVRAGES NON PERIODIQUES

I. ANGLESIO, E. The treatment of Hodgkin's Disease, 73 pages, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.

II. BERNARD, J. Les maladies du sang et des organes hématopoïétiques, 998 p., Paris Flammarion, 1948.

III. BERNARD, J. et BESSIS, M. Hématologie clinique, 526 p., Paris, Masson et Cie., 1958.

IV. FRUHLING, L. et MAYER, S. Tumeurs primitives des ganglions lymphatiques, 8 p., E.M.C. Sang 130 33 A^{10}, 1960.

V. JACOBS, M.L. Malignant lymphomas and their management, 47 p., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1968.

VI. MARCHAL, G. et DUHAMEL, G. Maladie de Hodgkin, 6 p. E.M.C. Sang 130 30 A^{50}, 1954.

VII. MARCHAL, G., MALLET, L., DUHAMEL, G. Le traitement de la maladie de Hodgkin, G. Doin et Cie., Paris, 1956.

VIII MATHE, G. et SEMAN, G. Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes, Maloine, Paris, 1962.

IX. RAVEN, R.W. Cancer, vol. n° 2, 641 p., Butterworth and Co. LTD, London, 1958.

B.- OUVRAGES PERIODIQUES ET THESES.

1. BANFI, A. et Coll. - Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas - Eur. Jl. of Cancer 4, 1968, p. 319 - 324.

2. BANFI, A., BONADONNA, G., BURAGGI, G., CHIAPPA, S., DIPIETRO,S., DRAGONI, G., PIZETTI, F., USLENGHI, C., e VERONESI, E. - Proposta di classificazione e terapia della malattia di Hodkin - Tumori 51, 1965, P. 97 - 112

3. BARRY, R.M., DIAMOND, H.D., CRAVER, L.F. - Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease, Amer. Jl. Obst. Gyn. 84, 1962, p. 445.

4. BERNARD, J.-Maladie de Hodgkin, lymphosarcomes, réticulosarcomes, Introduction - Historique - Nosologie - Rev. du Prat. 16, 1966, p. 815 - 816.

5. BERNARD, J. - Les adénopathies cervicales des hémopathies malignes. Adénopathies cervicales de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 15, 1965, p. 2935 - 2939.

6. BERNARD, J. - Principes généraux actuels du traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphosarcomes, des réticulosarcomes, Rev. du Prat. 16, 1966, p. 871 - 879.

7. BERNARD, J., MATHE, G. et CHASSIGNEUX, J. - Le diagnostic régional des adénopathies malignes, Rev. du Prat. 5, 1955, p. 581 - 595.

8. BERNARDOU, A. - La maladie de Hodgkin, Immex, n° 2, 1969, p. 147 - 156.

9. BISMUTH, V., DESPREZ-CURELY, S.P. et BOURDON, R. - Les aspects radiologiques des hémopathies malignes (la maladie de Hodgkin), Gaz. Med. France 74, 1967, p. 2031 - 2036.

10. BOURDON, R., DESPREZ-CURELY, J.P., BISMUTH, V., DANA, M. et MARKOVITS, P. - Incidences de la lymphographie sur la classification clinique de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Fr. Hémato. 6, 1966, p. 32 - 46.

11. BOUSSER, J. - Aspects cliniques de la maladie de Hodgkin et des sarcomes ganglionnaires, Rev. du Prat. 16, 1966, p. 819 - 835.

12. BUNTING, Ch. and YATES, J.L. - An etiologic study of Hodgkin's disease, Jl. Amer. Med. Ass. 61, 1913, p. 1803.

13. BUSCHKE, F. - Hodgkin's disease : Indication for radiation therapy, Jl. Amer. Med. Ass. 191, 1965, p. 317.

14. CAMBIER, J., LECHEVALIER, B. et LHUILLIER, M. - Les complications neurologiques des hémopathies malignes. Maladie de Hodgkin, Rev. du Prat., 19, 1969, p. 774 - 782.

15. CASAZZA, A.R., DUVALL, C.P. and CARBONE, P.P. - Summary of Infections Complications occuring in Patients with Hodgkin's Disease, Cancer Res., 26.6.1966, p. 1290 - 1296.

16. CAZAL, P. - Diagnostic cytologique et histologique des lymphoréticulopathies malignes, Rev. du Prat. 16, 1966, p. 837 -857.

17. CHRISTOL, D. - Notions actuelles concernant l'étiologie, l'anatomie pathologique et la nosologie de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 7, 1957, p. 1837 - 1843.

18. CLEMENT, R., AMALRIC, R., SANTAMARIA, F., LAVAL, P., SPITALIER, J.P. et OUTIN, J. - Contribution à l'étude de la place de la radiothérapie dans la maladie de Hodgkin, Jl. radiol. et d'Electrol. 45, 1964, p. 350.

19. COHEN, B.A., SMETANA, H.E. et MILLER, R.W. - Hodgkin's disease : long survival in a study of 388 worldwar II army cases, Cancer 17, 1964, p. 856 - 866.

20. CONGOON, C.C. - The destructive effect of Radiation on lymphatic Tissue, Cancer Res., 26.6.1966, p. 1211 - 1220.

21. CROIZAT, P., PONTHUS, P., PAPILLON, J., REVOL, L., DARGENT, M., KUENTZ M. et LENOBLE, E. - Le pronostic de la maladie de Hodgkin, Presse Med., 1958, p. 1135 - 1138.

22. DAWSON, P.S. and HARRISSON, C.V. - A clinicopathological study of benign Hodgkin's Disease, Jl. clin. Path. 14, 1961, p.219-231.

23. DEBRAY, J.M. - Traitement actuel de la maladie de Hodgkin, Med. Int. 3 (2bis), 1968, p. 51 - 60.

24. DEBRAY, Ch., HARDOUIN, J.P. et FAYE, C.M. - Les formes digestives de la Maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 7, 1957, p. 1891 - 1895.

25. DELARUE, J. et DEPIERRE, R. - Les formes thoraciques de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 7, 1957, p. 1873 - 1884.

26. DEL VECCHIO, S. et SANDOJENICO, C. - La terapia radiante del linfogranuloma maligno, Rev. Radiol. 6, 1966, p. 1191.

27. DEMAY, C. et PIERON, R. - Les localisations respiratoires des hémoréticulopathies malignes et leur traitement. Les manifestations respiratoires au cours de la maladie de Hodgkin, Vie Med. 46, 1965, p. 1639 - 1643.

28. DEVOIS, A., DECKER, R. - Quelques facteurs pronostiques tirés de l'étude de 182 cas de Hodgkin, Jl. Radiol. 34, 1953, p. 701-702.

29. DEVOIS, A, DECKER, R. - L'avenir de la maladie de Hodgkin traitée, Sem. Hôp. Paris 30, 1954, p. 197 - 203.

30. DI PIETRO, S. et PIZZETTI, F. - La prognosi istologica del granuloma maligno in base allo studio di 100 casi, Tumori 52, 1966, p. 451.

31. DREYFUS, B. - Acquisitions récentes sur la maladie de Hodgkin, Presse Med. 58, 1950, p. 961 - 962.

32. DUHAMEL, G. - Critique du concept de paragranulome, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 7, 1967, p. 554 - 557.

33. DUHAMEL, J.G. - Essai de démembrement du paragranulome hodgkinien, Sem. Hôp. 43, 1967, p. 1533 - 1541.

34. EASSON, E. - Long term results of radical radiotherapy in Hodgkin's disease, Cancer Res., 26.6.1966, p. 1244 - 1247.

35. EASSON, E. - Possibilities for the cure of Hodgkin's disease, Cancer 19, 1966, p. 345 - 350.

36. EASSON, E. - La maladie de Hodgkin est-elle une maladie curable ?, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 109 - 111.

37. EASSON, E. - Maladie de Hodgkin - Analyse de résultats à long terme, Nouv. Rev. Franç. Hémato., 6, 1966, p. 55 - 59.

38. EASSON, E. et RUSSEL, M.H. - The cure of Hodgkin's disease, Brit. Med. Jl. 1, 1963, p. 1704 - 1707.

39. ENNUYER, A., BATAINI, P. et FRANIATTE, J. - Résultats lointains obtenus par radiothérapie dans la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato., 6, 1966, p. 76 - 79.

40. FRANSSILA, Ko., KALINA, T.V. et VONTILAINEN, A. - Histologic classification of Hodgkin's disease, Cancer 20, 1967, p. 1594 - 1601.

41. FULLER, L.M. - Discussion on : Long term Results of Radical Radiotherapy in Hodgkin's disease, Cancer Res., 26.6, 1966, p. 1248 - 1249.

42. FULLER, L.M. - Results of large volume irradiation in the management of Hodgkin's disease and malignant lymphomas originating in the abdomen, Radiology 87, 1966, p. 1058.

43. GALL, E.A. - The surgical treatment of malignant lymphoma, Am. Surg. 118, 1966, p. 1064.

44. GARY - BOBO, J. - Résultats lointains obtenus dans la maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie seule, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 102 - 104.

45. GASQUET, M.C. - Pronostic et traitement actuel de la maladie de Hodgkin, Bordeaux Med. 9, 1968, p. 1559 - 1568.

46. GILBERT, R. - The problem of pregnancy in Hodgkin's disease, Acta Radiol. 35, 1961, p. 71.

47. GLINSKA, H. - Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. , 1966, p. 83, 84.

48. GODLEE, J.N. - Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 104 - 107.

49. GRACE, J.P. - Summary of informal discussion on : Etiology of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1209 - 1210.

50. GRACE, J.P. and MITTELMAN, A. - Surgery in the management of Hodgkin's disease, Cancer, 19, 1966, p. 351.

51. GROS, Ch. M., SICHEL, D., WAECKEL, Ch. - Survies de plus de 10 ans de malades atteints de Hodgkin, Soc. Med. Strasbourg, Séance du 30.5.1953.

52. GROS, Ch. M., SPEEG, P. WAECKEL CH. - La Roentgenthérapie dans les lymphogranulomatoses malignes, ses indications et son application, Jl. Radiol. 35, 1954, p. 133.

53. HALL, P.C. - Summary of Informal Discussion on : General considerations, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1095 - 1096.

54. HANCOCK, P.E.T. and LEDLIE, E.M. - Treatment of early Hodgkin's disease, Lancet 26, 1967.

55. HANSON, T.A.S. - Histological classification and survival in Hodgkin's disease. A study of 251 cases with special reference to nodular sclerosing Hodgkin's disease, Cancer 17, 1964, p. 1595 - 1603.

56. HARRISSON, C.V. - Benign Hodgkin's disease (Hodgkin's Paragranuloma), Jl. Path. and Bact. 64, 1952, p. 513 - 518.

57. HEALY, J. - De la guérison de la maladie de Hodgkin, Rev. Franç. d'Et. cl. et biol. 12, 1961, p. 635 - 640.

58. HERBEUVAL, R., LARCAN, A., RAUBER, G., HURIET, C., VICARD, Ph., VIDAILHET, M. - Les formes digestives de la maladie de Hodgkin (à propos d'une localisation caecale d'expression fébrile), Ann. Med. Nancy 6, 1967, p. 708 - 714.

59. HERMS, H.J. - Lymphogranulomatose : Wert und Technik der Strahlenbehandlung, Strahlentherapie 128, 1965, p. 225 - 234.

60. HULTBERG, S., Pregnancy in Hodgkin's disease, Acta radiol. 41, 1957, p. 277.

61. JACQUILLAT, C. et WEIL, J. - Progrès thérapeutiques de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 19, 1969, p. 705 - 722.

62. JANICAUD, J.L. - Contribution à l'étude des formes aiguës de la maladie de Hodgkin (étude de 4 observations), Thèse Médecine Amiens, 1968.

63. JELIFFE, A.M. - The place of Radiotherapy in the cure of Hodgkin's disease, Clin. Radiol. 16, 1965, p. 274.

64. JELIFFE, A.M. - Facteurs influant sur la survie à long terme des malades atteints de maladie de Hodgkin, Nouv? Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 85 - 93.

65. JELIFFE, A.M. and THOMSON, A.O. - Prognosis in Hodgkin's disease, Brit. Jl. Cancer 9, 1955, p. 21 - 36.

66. JUSTIN-BESANCON, L., LAMOTTE-BARRILLON, S., DEBRAY, J. - Reflexions sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Hodgkin. A propos de l'étude de 110 malades, Sem. Hôp. 95, 1952, p. 3855 - 3871.

67. KAPLAN, H.S. - The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease, Radiology, 78, 1962, p. 553 - 561.

68. KAPLAN, H.S. - Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease, Cancer 19, 1966, p. 356 - 367.

69. KAPLAN, H.S. - Evidence for a tumorical dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1221 - 1224.

70. KAPLAN,H.S. - Long term results of palliative and radical radiotherapy of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1250 - 1252.

71. KAPLAN, H.S. - Radiotherapie de la maladie de Hodgkin à la Stanford University School of Medecine - Résultats lointains, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 73 - 76.

72. KAPLAN, H.S. - Technique statistique d'analyse des résultats de la radiotherapie de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 115 - 117.

73. KAPLAN, H.S. - Clinical evaluation and Radiotherapy management of Hodgkin's disease and malignant lymphomas, New Engl. Jl. Med. 278, 1968, p. 892.

74. KAPLAN, H.S. - Extended field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease : short-term results of 2 randomized clinical trials, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1268 - 1276.

75. KAPLAN, H.S. et ROSENBERG, S.A. - La radiothérapie segmentaire de la maladie de Hodgkin. 1ers résultats de 2 essais thérapeutiques contrôlés, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 121 - 133.

76. KARNOFSKY, D.A. - Summary of informal discussion on : the clinical status of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1308 - 1309.

77. KARNOFSKY, D.A. - The staging of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1090 - 1094.

78. KARNOFSKY, D.A. et MILLER, D.G. - Les facteurs intervenant dans les longues survies de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 93 - 98.

79. KELLER, A.R., KAPLAN , H.S., LUKES, R.J., RAPPAPORT, H. - Corrélations of Histopathology with other prognostic indications in Hodgkin's disease, Cancer 22 n° 3, 1968, p. 487 - 499.

80. KNOTH, W, BREITWIESER, P., KLEINHANS, D - Zum Kentnis unspezifischer Begleitdermatosen bei lymphogranulomatose, Med. Weet 3, 1968, p. 170 - 177.

81. KUENTZ, M. - Etude statistique, clinique et therapeutique de la granulomatose maligne. A propos de 170 observations, Thèse Medecine Lyon, 1955.

82. LACHER, M.J. - Role of surgery in Hodgkin's disease, New Engl. Jl. Med. 268, 1963, p. 289 - 292.

83. LAMOTTE-BARILLON, S. - Maladie de Hodgkin. Classification des cas et méthodes thérapeutiques, Conc. Med., 1969, p. 871 - 889.

84. LAMOTTE-BARILLON, S., BOIRON, M., JACQUILLAT,C et BERNARD, J.- Reflexions sur les différents modes de classement de la maladie de Hodgkin. Rôle des signes dits évolutifs. Apport de la lymphographie. Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 23 - 31.

85. LAUWERS, L. et DANCOT, H. - Relation entre le degré d'activité de la maladie de Hodgkin au cours des cinq premières années et le devenir des malades survivant à cinq ans, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 98 - 101.

86. LEE, B.J. - Lymphangiography in Hodgkin's disease : indications and contraindicatinns, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1084 - 1089.

87. LEE, B.J. - L'intérêt de la lymphographie dans la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato 6, 1966, p. 47 - 49.

88. LE FUR, J., Maladie de Hodgkin. Traitement actuel, Thèse Medecine Paris, 1967.

89. LOBELL, M., BOGGS, D.R., WINTROBEM, M. - La signification clinique de la fièvre dans la maladie de Hodgkin, Archives of Internat. Medecine 3, 1966, p. 117.

90. LUBETZKI, O. - Contribution à l'étude du pronostic de la maladie de Hodgkin, Thèse Médecine Paris, 1958.

91. LUKES, R.J. - Current concepts in cancer : n° 1 Hodgkin's disease. Prognosis and relationship of histologic features to clinical stage, Jl. Amer. Med Ass. 190, 1964, p. 136 - 137.

92. LUKES, R.J. - Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease, Amer. Jl. Roentgenol. 90, 1963, p. 944 - 955.

93. LUKES, R.J., BUTLER, J.J. - The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1063 - 1081.

94. LUKES, R.J., CRAVER, L.F., HALL, T.C., RAPPAPORT, H. and RUBEN, P. - Report of the nomenclature committee, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1311.

95. LUKES, R.J., BUTLER, J. and HICKS, B.E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathology picture, Cancer 19, 1966, p. 317 - 344.

96. LUKES, R.J., BUTLER, J. and HICKS, B.E. - Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 15 - 22.

97. LUKES, R.J., GOMPEL, C et NEZELOF, C. - Le diagnostic histo-pathologique de la maladie de Hodgkin. Analyse préliminaire d'une étude conduite à l'aveugle sur 395 observations par 3 pathologistes de nationalité différente, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 11 - 14.

98. MACMAHON, B. - Epidemiology of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1189 - 1200.

99. MALLARME, J. - Etude d'ensemble des lymphomes malins - la lymphogranulomatose maligne, Rev. du Prat. 14, 1964, p. 1724-1729.

100. MARCHAL, G. - Revue générale - les traitements modernes de la maladie de Hodgkin - Sem. Hôp. 3, 1952, p. 96 - 106.

101. MARCHAL, G. - Les formes aiguës de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 7, 1957, p. 1858 - 1871.

102. MARCHAL, G. et DUHAMEL, G. - Variétés cliniques et histologiques de la maladie de Hodgkin, Vie. Med. 43, 1962, p. 1525 - 1536.

103. MARCHAL, G. et DUHAMEL, G. - Les adénopathies de la maladie de Hodgkin, Rev. du Prat. 5, 1955, p. 541 - 552.

104. MATHE, G. - Analyse critique de la notion de "curabilité" de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 118 - 120.

105. MATHE, G., AMIEL, J.L. et SCHWARZENBERG, L. - Le traitement des hémato-sarcomes non leucémiques (maladie de Hodgkin), Vie Med 43, 1962, p. 1582 - 1587.

106. MATHE, G. et SEMAN, G. - Nomenclature et classification des affections néoplasiques des cellules sanguines et hématopoïétiques (leucémies et hémato-sarcomes), Vie Med. 43, 1962, p. 1511 - 1523.

107. MELVILLE, L., JACOBS., MARASSO, F.J. et POTTS, R. - Problème de la dose optimale dans la radiothérapie de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 157 - 160.

108. MILLER, R.W. - Discussion on : epidemiology of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1201.

109. MINET, P. - Grossesse et lymphogranulomatose maligne. Etude de sept cas d'association, Presse Med. 69, 1961, p. 1617.

110. MUSHOFF, K., BURTISS, L., LASZLO, A.M., LASZLO, I. - Prognositische Krankheits -Symptome und -Zeichen bei Morbus Hodgkin und ihre Bedeutung für die Therapie der Erkrankung, Strahlentherapie 131, 1966, p. 481 - 504.

111. NAYRAC, P. et GOUDEMAND, M. - Les complications nerveuses de la maladie de Hodgkin, Rev. Prat. 7, 1957, p. 1885 - 1889.

112. NICKSON, J.J. - Hodgkin's disease clinical trials, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1279 - 1283.

113. NOBLE, A.M. - Contribution à l'étude de la maladie de Hodgkin et des différents schémas thérapeutiques récents, Thèse Médecine Paris, 1966.

114. PACK, G.T., MOLANDER, D.W. - The surgical treatment of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1254 - 1263.

115. PAPILLON, J., CHASSARD, J.L. et CONTAMIN, A. - Problème de la dose optimale dans l'irradiation de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 161 - 163.

116. PAPILLON, J., CROIZAT, P., REVOL, L., CHASSARD, J.L., FEROLDI,J., CONTAMIN, A. et DUTON, L. - Les survies de plus de 10 ans dans la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 79.

117. PAPILLON, J., CROIZAT, P., REVOL, L., CHASSARD, J.L., BOTHIER, F. et COSTE, J. - Les localisations osseuses de la lymphogranulomatose maligne, Jl. Radiol. Electrol. 45, 1964, p. 109.

118. PETERS, M.V. - A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically, Amer. Jl. Roentgenol. 63, 1950, p. 299 - 311.

119. PETERS, M.V. - Current concepts in cancer : Hodgkin's disease - Radiation therapy, Jl. Amer. Med. Ass, 191, 1965, p. 122 - 123.

120. PETERS, M.V. - Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 60 - 73.

121. PETERS, M.V. - Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease, Cancer Res., 26.6., 1966, p. 1232 - 1243.

122. PETERS, M.V. - Discussion on : Long-term results of radical radiotherapy of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1253.

123. PETERS, M.V. and MIDDLEMISS, K.C.M. - A study of Hodgkin's disease treated by irradiation, Am. Jl. Roentgenol. 78, 1958, p. 114 - 121.

124. PETERS, M.V., ALISON, R.E., BUSH, R.S. - Natural history of Hodgkin's disease as related to staging, Cancer 19, 1966, p. 308 - 316.

125. PIEMONTE, M. - Considérations sur la place de la radiothérapie Nouv. Rev. Franç. hémato. 6, 1966, p. 107 - 108.

126. PIERQUIN, B. - La radiothérapie dans la maladie de Hodgkin - Roentgenthérapie classique - Télécobaltthérapie - Isotopes radio-actifs, Rev. Prat. 7, 1957, p. 1896 - 1902.

127. PIET, R., SIMON, A, CHENE, P. - Reflexions à propos des formes digestives de la maladie de Hodgkin, Gaz. Med. de France 74, 1967, p. 5287 - 5294.

128. PIKE, M.C., HANCOCK, P.E.T. et LEDLIE, E.M. - Treatment of early Hodgkin's disease, Lancet 2/7530, 1967, p. 1361.

129. RAPPAPORT, H. - Discussion on : The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1082 - 1083.

130. REBOUL, P. et DELORME, G. - Données récentes sur la maladie de Hodgkin, Sem. Hôp. Paris 23, 1957, p. 2058.

131. REVOL, L. - La forme classique de la maladie de Hodgkin, Rev. Prat. 7, 1957, p. 1845 - 1857.

132. RIPAULT, J. et TEILLET, F. - Données récentes sur l'histologie de la maladie de Hodgkin. Intérêt pronostique, Gaz. Med. de France 75, 1968, p. 359 - 366.

133. ROSENBERG, S.A. - Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1310.

134. ROSENBERG, S.A. et KAPLAN, H.S. - La classification clinique des maladies de Hodgkin - Son importance et l'influence des signes généraux, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 51 - 54.

135. ROSENBERG, S.A., KAPLAN, H.S. - Evidence for a orderly progression in the spread of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1225 - 1231.

136. ROTTINO, A. - Discussion on : the clinical picture of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1061 - 1062.

137. RUBIN, P. and KUROHARA, S.S. - Has prophilactic irradiation proved itself in the treatment of localised Hodgkin's disease ? Radiol. 87, 1966, p. 240.

138. SCHWARTZ, D. - Peut-on savoir si la maladie de Hodgkin est curable ? Commentaire statistique, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 111 - 115.

139. SHIMKIN, M.B. - Hodgkin's disease - Mortality in the United States 1921 - 1951. Race, sex and age - Distribution - Comparison with leukemia, Blood 11; 1955, p. 1214 - 1227.

140. SHIMKIN, M.B. - Hodgkin's disease : effectiveness of treatment in control, Jl. Amer. Med. Ass. 190, 1964, p. 916.

141. SLAMA, R. - Le traitement de la maladie de Hodgkin, Vie Med. 40, 1959, p. 791 - 797.

142. SMETANA, H.F. and COHEN, B.M. - Mortality in relation to histologic type in Hodgkin's disease, Blood 11, 1956, p. 211 - 224.

143. TEILLET, F. - Revue générale, la maladie de Hodgkin chez l'enfant, Arch. Franç. de la Pédiatrie 25, 1968, p. 331 - 358.

144. TEILLET, F. et SCHWEISGUTH, O. - La maladie de Hodgkin chez l'enfant. Etude de 62 observations personnelles, Arch. Franç. de Pédiatrie 25, 1968, p. 313 - 330.

145. TREGER - WILFERSHEIM, H.M. - L'évolution topographique de la maladie de Hodgkin - Thèse Médecine Strasbourg, 1953.

146. TUBIANA, M., MATHE, G. LAUGIER, A. - Current clinical trials in the radiotherapy of Hodgkin's disease at Institut Gustave Roussy,

Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1277 - 1278.

147. TUBIANA, M., RAMBERT, P., LAUGIER, A. et LACANNE, C.M. - Les irradiations étendues dans la maladie de Hodgkin - réactions précoses. Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 164 - 174.

148. TUBIANA, M., LAUGIER, A., SCHLIENGER, M.J. et JUILLARD, G. - La radiotherapie de la maladie de Hodgkin , Rev. du Prat. 16, 1966, P. 911 - 925.

149. TUBIANA, M., LAUGIER, A., MAYAT, M. ATTIE, E. et MATHE, G. - Essai d'association radiothérapie - chimiotherapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin, Nouv. Rev. Franç. Hémato. 6, 1966, p. 134 - 142.

150. ULTMANN, J.E., CONNINGHAM, J.K., GELLHORN, A. - The eliminal picture of Hodgkin's disease, Cancer Res. 26.6., 1966, p. 1047 - 1060.

151. ULTMANN, J.E. - Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease, Cancer 19 - 1966, p. 297 - 307.

152. VALLIN, J. - Les localisations digestives des hémopathies malignes, Rev. du Prat. 17, 1967, p. 747 - 754.

153. WARTER, J., GROS, Ch.M., RUYSSEN, L., MOISE, R. - Maladie de Hodgkin ayant évolué 17 ans, Strasbourg Med. 4, 1953, p. 207 - 212.

154. ZUBROD, C.G. - Summary of informal discussion on : radiation therapy, Cancer Res. 26, 1966, p. 1264 - 1267.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Introduction	1
CHAPITRE I. Rappel historique	4
CHAPITRE II. Notions récentes	7
CHAPITRE III. Notre matériel	30
CHAPITRE IV. Nos résultats	44
CHAPITRE V. Discussion des résultats	94
Conclusions	I04
Bibliographie	I08